INHIBIDORES ESPIROCÍCLICOS DE KRas BASADOS EN DIHIDROPIRANOPIRIMIDINA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad a la solicitud provisional de los Estados Unidos con número de serie 63/426.950, presentada el 21 de noviembre de 2022; 63/456.235, presentada el 31 de marzo de 2023; 63/515.290, presentada el 24 de julio de 2023; 63/533.346, presentada el 17 de agosto de 2023; 63/535.006, presentada el 28 de agosto de 2023; 63/542.188, presentada el 3 de octubre de 2023; y 63/545.531, presentada el 24 de octubre de 2023.

DESCRIPCIÓN DEL ARCHIVO DE TEXTO ENVIADO ELECTRÓNICAMENTE

Esta solicitud contiene un listado de secuencias que se ha enviado electrónicamente en formato XML. El XML de listado de secuencias se incorpora en la presente como referencia. El nombre del archivo XML, creado el 3 de noviembre de 2023, es TRLN-008-007WO1_ST26_SL.xml y tiene un tamaño de 2080 bytes.

CAMPO TÉCNICO

Esta descripción proporciona compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)) o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, que inhiben una GTPasa KRas (por ejemplo, una GTPasa KRas que tiene una desregulación (denominada en la presente como una proteína KRas desregulada)). En algunas modalidades, la proteína KRas es una proteína KRas desregulada que tiene una mutación (denominada en la presente como una proteína KRas mutante). Estos compuestos son útiles, por ejemplo, para tratar una enfermedad, trastorno o afección en la que la activación aumentada y/o sostenida (por ejemplo, excesiva) de KRas, tal como la activación de KRas asociada con una proteína KRas mutante, contribuye a la patología y/o a los síntomas y/o a la progresión de la enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, cáncer) en un sujeto (por ejemplo, un humano).

Esta descripción proporciona, además, composiciones que contienen compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, así como también métodos para usar y elaborar los mismos.

ANTECEDENTES

El gen *KRAS* se desregula con frecuencia (por ejemplo, muta o se amplifica) en diversos cánceres humanos. Las mutaciones oncogénicas en KRas, típicamente, se producen en puntos críticos en la proteína tales como en las posiciones de aminoácidos 12, 13 y 61. En algunos casos, una mutación puede conducir al mantenimiento de la activación de KRas (estado unido a GTP), por ejemplo, debido a una deficiencia de la actividad intrínseca de GTPasa y/o insensibilidad a las proteínas activadoras de

GTPasa (GAP) y consecuente aumento de la señalización de KRas. Específicamente, algunas de las mutaciones proteicas más comunes incluyen las de la posición 12 (denominadas en la presente G12X) tales como G12A, G12C, G12D, G12R, G12S y G12V; la posición 13 (denominada G13X en la presente) tales como G13C, G13D y G13V; y Q61 (denominadas Q61X en la presente), tales como Q61E, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P y Q61R.

KRas se reconoce ampliamente como una diana para el diseño y desarrollo de terapias que pueden unirse e inhibir específicamente la señalización de KRas en células cancerosas, pero durante mucho tiempo no se consideró susceptible a la modulación por fármacos. Actualmente, hay pocos tratamientos aprobados dirigidos a KRas.

En algunas modalidades, la proteína KRas es una proteína KRas desregulada que tiene una mutación (denominada en la presente como una proteína KRas mutante). Estos compuestos son útiles, por ejemplo, para tratar una enfermedad, trastorno o afección en la que la activación aumentada y/o sostenida (por ejemplo, excesiva) de KRas, tal como la activación de KRas asociada con una proteína KRas mutante, contribuye a la patología y/o a los síntomas y/o a la progresión de la enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, cáncer) en un sujeto (por ejemplo, un humano). Esta descripción proporciona, además, composiciones que

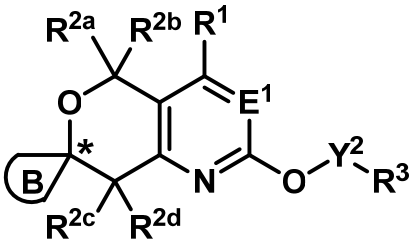
contienen los mismas, así como también los métodos para usar y elaborar los mismos.

SUMARIO

Esta descripción proporciona compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, que inhiben una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas desregulada, tal como una proteína KRas mutante). Estos compuestos son útiles, por ejemplo, para tratar una enfermedad, trastorno o afección en la que el aumento de la activación de KRas, tal como la activación de KRas asociada con una proteína KRas mutante o la activación de KRas asociada con la amplificación de KRas, contribuye a la patología y/o a los síntomas y/o a la progresión de la enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, cáncer) en

un sujeto (por ejemplo, un humano). Esta descripción proporciona, además, composiciones que contienen compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, así como también métodos para usar y elaborar los mismos.

En la presente se proporcionan compuestos de fórmula (**A**):



Fórmula (**A**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

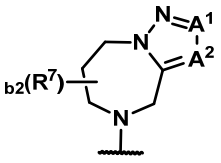
E^{1} se selecciona del grupo que consiste en N, CH y C**R**^{4}, en donde **R**^{4} se selecciona del grupo que

consiste en: CN, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6};

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 **R^7**;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 **R^7** en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y **A^1** y **A^2** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C**R^7**;

cada **R^7** se selecciona independientemente del grupo que consiste en **R^a** y **R^b**;

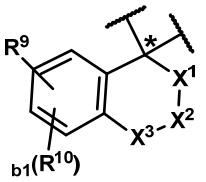
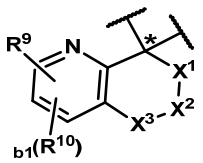
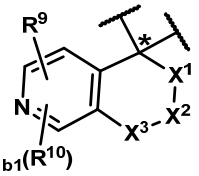
R^{2a} y **R^{2b}** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6}; o

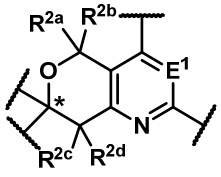
R^{2a} y **R^{2b}** tomados junto con el átomo de carbono del anillo al cual se une cada uno forman un

anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros;

$\mathbf{R^{2c}}$ y $\mathbf{R^{2d}}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, halo, CN, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6}; o

$\mathbf{R^{2c}}$ y $\mathbf{R^{2d}}$ tomados junto con el átomo de carbono del anillo al cual se une cada uno forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros;

el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  , y  , en donde:

el * marca el átomo de carbono del anillo común tanto al **anillo B** como a  ;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $N\mathbf{R^d R^e}$ y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-(\mathbf{L^b})_b-\mathbf{R^{b1}}$ y $-\mathbf{R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

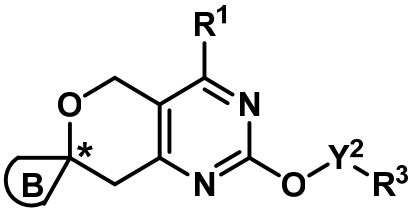
cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada **R^g** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **R^h**, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada **R^h** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_2$-.

Además, en la presente se proporcionan compuestos de fórmula (**I**):



Fórmula (**I**)

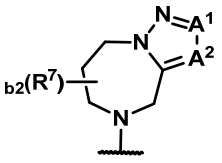
o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

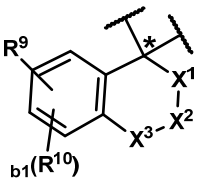
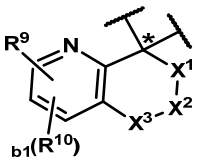
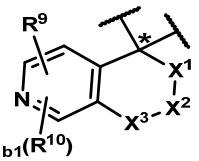
(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 **R^7**;

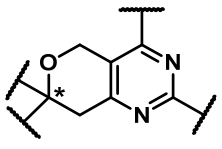
(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y S(O)$_2$NH, y en donde el

heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  , y  , en donde:

el * marca el átomo de carbono del anillo común tanto al **anillo B** como a  ;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, NH_2 y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b\text{-}R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, $-S(O)_{0-2}-$, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^dR^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

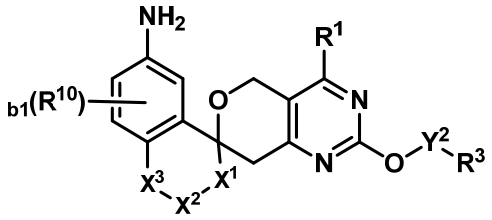
cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

Además, en la presente se proporcionan compuestos de fórmula (**II**):



Fórmula (**II**)

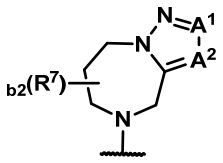
o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico

seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

(n) S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **-($\mathbf{L^b}$)$_b$-$\mathbf{R^{b1}}$** y **-$\mathbf{R^{b1}}$**, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -S(O)$_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y

heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

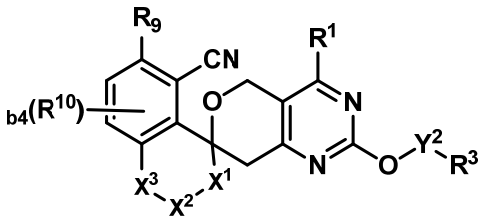
cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y $-N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$-.

Además, en la presente se proporcionan compuestos de fórmula (**III**):



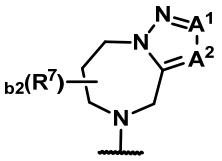
Fórmula (**III**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan

independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, N$\mathbf{R^d R^e}$, -OH, y halo;

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo,

alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) -N$\mathbf{R^d R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) -N$\mathbf{R^d R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

(n) S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **-($\mathbf{L^b}$)$_b$-$\mathbf{R^{b1}}$** y **-$\mathbf{R^{b1}}$**, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -S(O)$_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$,

$S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

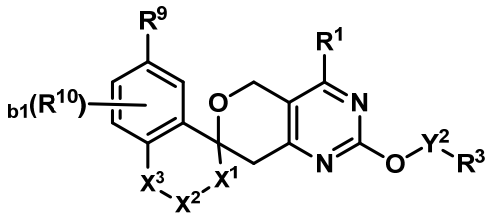
cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_2$-.

Además, en la presente se proporcionan compuestos de fórmula (**IV**):



Fórmula (**IV**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

X^1 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, CHR^L, $C(R^L)_2$, y O;

X^2 y **X^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CHR^L, $C(R^L)_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando al menos uno de **X^1**, **X^2** y **X^3** sea CHR^L o $C(R^L)_2$;

además, siempre y cuando no se seleccione más de uno de **X^1**, **X^2** y **X^3** del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 0, 1 o 2;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, NR^dR^e y halo;

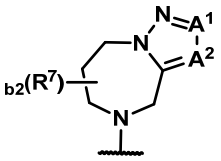
cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en **R^a** y **R^b**;

cada **R^L** se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c**;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que

los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde: **b** es 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, $-S(O)_{0-2}-$, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^dR^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O

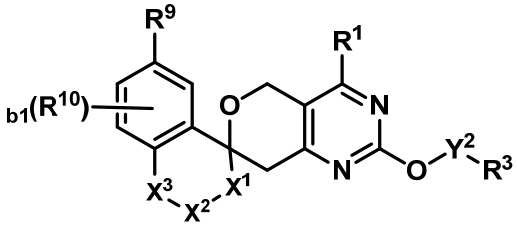
haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

Además, en la presente se proporcionan compuestos de fórmula (**V**):



Fórmula (**V**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando 2-3 de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sean independientemente $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6}; y

cada $\mathbf{R^L}$ adicional se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$ y halo;

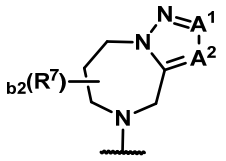
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en $C(=O)NH$ y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye

opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

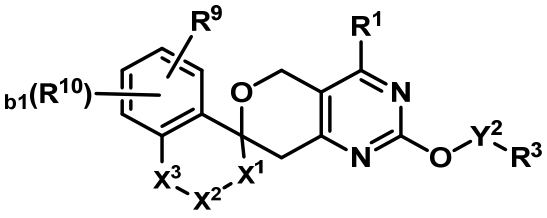
cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada **R^{g}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **R^{h}**, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada **R^{h}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

Además, en la presente se proporcionan compuestos de fórmula (**VI**):



Fórmula (**VI**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

R^{1} es un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -CN, –(alquileno C_{1-3})-CN, o –(cicloalquileno C_{3-6})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 **R^{7}**;

en donde cada **R^{7}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en **R^{a}** y **R^{b}**;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, -OH, y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^Y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que

los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde: **b** es 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, $-S(O)_{0-2}-$, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^dR^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O

haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo $C_{1-3})_{2-}$.

Además, en la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-**

e))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En la presente se proporcionan métodos para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se proporciona en la presente.

Además, en la presente se proporcionan métodos para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, los métodos comprenden (a) determinar que el cáncer tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V)); y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**),

(**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se proporciona en la presente.

En la presente se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado a KRas (por ejemplo, una enfermedad o trastorno asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V)) en un sujeto, el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado como que tiene una enfermedad o trastorno asociado a KRas una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o

fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se proporciona en la presente.

Esta descripción proporciona, además, métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado a KRas (por ejemplo, una enfermedad o trastorno asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V)) en un sujeto, el método comprende: determinar que la enfermedad o trastorno en el sujeto es una enfermedad o trastorno asociado a KRas (por ejemplo, una enfermedad o trastorno asociado a KRas mutante (por ejemplo, una enfermedad o trastorno asociado a KRas G12D, una enfermedad o trastorno asociado a KRas G12R, o una enfermedad o trastorno asociado a KRas G12V)); y administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-**

a2), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se proporciona en la presente.

En la presente se proporcionan, además, métodos para tratar un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V)) en un sujeto, el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado como que tiene un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V)) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente

aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se proporciona en la presente.

Esta descripción proporcionan, además, métodos para tratar un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V)) en un sujeto, los métodos comprenden: determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V)); y administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se proporciona en la presente.

Para facilitar la comprensión de la descripción expuesta en la presente, se proporcionan una serie de

términos. Generalmente, la nomenclatura usada en la presente y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal y farmacología descritos en la presente son los que se conocen bien y se emplean comúnmente en la técnica. A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente generalmente tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. Cada una de las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones que se mencionan a lo largo de la descripción y los apéndices adjuntos se incorporan en la presente como referencia en su totalidad. En caso de conflicto entre la presente descripción y cualquier contenido incorporado como referencia, la presente descripción prevalece.

Los detalles de una o más modalidades de la invención se exponen en los dibujos acompañantes y en la descripción más abajo. Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y a partir de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta descripción proporciona compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-**

b3), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, que inhiben una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas desregulada, tal como una proteína KRas mutante). Estos compuestos son útiles, por ejemplo, para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) en la que la activación aumentada y/o sostenida (por ejemplo, excesiva) de KRas contribuye a la patología y/o a los síntomas y/o a la progresión de la enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, cáncer) en un sujeto (por ejemplo, un humano). Estos compuestos, además, pueden ser útiles, por ejemplo, para tratar una enfermedad, trastorno o afección en la que una proteína KRas mutante (por ejemplo, una mutación de resistencia) confiere resistencia intrínseca a uno o más inhibidores de KRas (por ejemplo, un inhibidor selectivo de KRas para una proteína mutante KRas G12C), o a un agente terapéutico no dirigido a KRas. Ver, por ejemplo, Misale, y otros, *Nature*

486.7404 (2012): 532-536, doi: 10.1038/nature11156 y Awad, y otros, *New England Journal of Medicine* 384.25 (2021): 2382-2393, doi: 10.1056/NEJMoa2105281. Esta descripción proporciona, además, composiciones que contienen los compuestos proporcionados en la presente, así como también los métodos para usar y elaborar los mismos.

Los genes de la familia Ras (por ejemplo, *KRAS*, *NRAS* y *HRAS*) fueron los primeros oncogenes identificados y son algunos de los más comúnmente mutados de todos los oncogenes descubiertos. Ver, por ejemplo, Hunter y otros, *Mol Cancer Res*. 2015;13(9):1325-35, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-15-0203. La familia Ras son proteínas de unión a nucleótidos de guanina que generalmente se encuentran en el recubrimiento interno de la membrana celular. Una proteína Ras de tipo silvestre se activa cuando se une a GTP, pero está inactiva cuando se une a GDP. Normalmente, los factores de crecimiento se unen a receptores extracelulares para inducir el intercambio de nucleótidos con la ayuda de factores de intercambio de nucleótidos (GEF) de guanina (por ejemplo, homólogo 1 de Son of sevenless (SOS1)). Estos GEF permiten que el GDP se disocie de una proteína Ras y que se una el GTP. Las proteínas Ras pueden interactuar con proteínas efectoras tales como cRAF cuando se unen a GTP. La hidrólisis de GTP para formar la GDP puede desactivar las proteínas Ras, y la hidrólisis puede lograrse a través de la actividad GTPasa intrínseca, que puede potenciarse mediante

la unión a una proteína activadora de GTPasa (GAP). Existen 3 proteínas Ras principales en humanos: KRas, HRas y NRas.

Algunas mutaciones oncogénicas de sentido erróneo de KRas pueden prevenir o ralentizar la hidrólisis de GTP y resultar en la acumulación de KRas en el estado activo. Las vías de señalización asociadas con KRas se activan de forma persistente en muchos cánceres, donde participan en el crecimiento y proliferación celular, la diferenciación, la síntesis de proteínas, el metabolismo de la glucosa, la supervivencia celular y la inflamación.

Las proteínas KRas mutantes a menudo tienen afinidad por Raf alterada y/o actividad intrínseca de GTPasa alterada. Ver, por ejemplo, la Tabla 1 reproducida de Hunter y otros, *Mol Cancer Res*. 2015;13(9):1325-35, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-15-0203. Estos cambios y otros factores pueden contribuir a aumentar la señalización de KRas en proteínas KRas mutantes.

Tabla 1

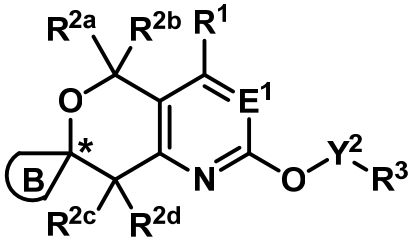
		Afinidad de Raf	
		Alta	**Baja**
Actividad intrínseca de GTPasa	**Baja**	G12A	G12R
		Q61L	G12V
	Alta	Tipo silvestre	G12D
		G12C	
		G13D	

Los inhibidores de KRas se describen en, por ejemplo, las publicaciones internacionales núms. WO 2023/154766; WO 2023/143623; WO 2022/240971; WO 2020/236940; WO 2022/115439; WO 2023/086383; WO 2021/093758; WO 2022/135546; WO 2021/139748; WO 2022/251576; y WO 2023/025116.

Ejemplos adicionales de inhibidores de KRas se describen, por ejemplo, en las publicaciones internacionales núms. WO 2022/132200; WO 2022/133038; WO 2023/150284; WO 2022/261154; WO 2023/183585; WO 2023/099592; WO 2023/099623; WO 2023/099624; WO 2023/099608; WO 2022/250170; WO 2022/173870; WO 2022/236578; WO 2022/237649; WO 2022/248885; WO 2022/256459; WO 2022/258974; WO 2022/266015; WO 2023/018809; WO 2023/018810; WO 2023/018812; WO 2023/020518; WO 2023/020519; WO 2023/020521; WO 2023/020523; WO 2023/046135; WO 2023/061294; WO 2023/097227; WO 2023/114733; WO 2023/137223; WO 2023/141300; WO 2023/138583; WO 2023/159086; WO 2023/159087; WO 2023/173016; WO 2023/173017; WO 2023/179703; WO 2023/125627; WO 2022/216762; y CN 116143806.

Modalidades de compuestos

En la presente se proporcionan compuestos de fórmula (**A**):



Fórmula (**A**)

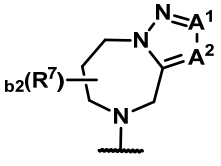
o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

E^1 se selecciona del grupo que consiste en N, CH y C**R^4**, en donde **R^4** se selecciona del grupo que consiste en: CN, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6};

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 **R^7**;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 **R^7** en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y **A^1** y **A^2** se seleccionan

independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C**R**^{7};

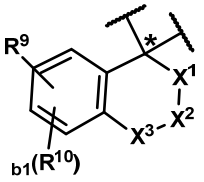
cada **R**^{7} se selecciona independientemente del grupo que consiste en **R**^{a} y **R**^{b};

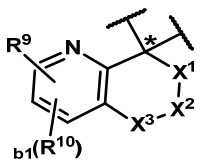
R^{2a} y **R**^{2b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6}; o

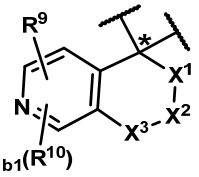
R^{2a} y **R**^{2b} tomados junto con el átomo de carbono del anillo al cual se une cada uno forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros;

R^{2c} y **R**^{2d} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, halo, CN, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6}; o

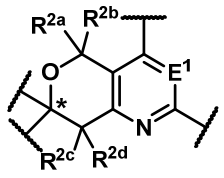
R^{2c} y **R**^{2d} tomados junto con el átomo de carbono del anillo al cual se une cada uno forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros;

el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en: 

, 

, y 

, en donde:

el * marca el átomo de carbono del anillo común tanto al **anillo B** como a 

;

X¹ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, CHR^L, $C(R^L)_2$, y O;

X² y **X³** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CHR^L, $C(R^L)_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de **X¹**, **X²** y **X³** del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 0, 1 o 2;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, NR^dR^e y halo;

cada **R¹⁰** se selecciona independientemente del grupo que consiste en **Rᵃ** y **Rᵇ**;

cada **R^L** se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **Rᶜ**; o

un par de **R^L** en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

Y² es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 **R^Y**;

cada **R^Y** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo,

alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

(n) S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **-($\mathbf{L^b}$)$_b$-$\mathbf{R^{b1}}$** y **-$\mathbf{R^{b1}}$**, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -S(O)$_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$,

$S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

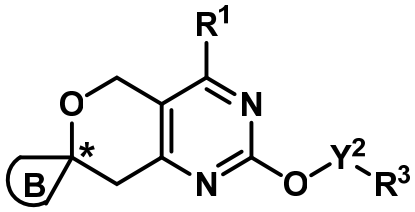
cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_2$-.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) son compuestos de fórmula (**I**):



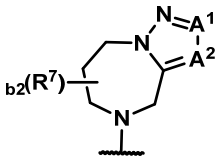
Fórmula (**I**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

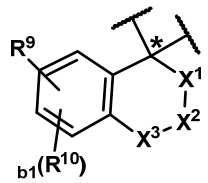
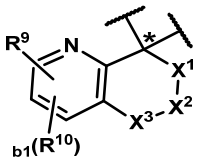
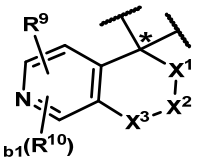
En algunas modalidades de fórmula (**I**), $\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

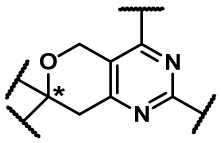
(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en $C(=O)NH$ y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  , y  , en donde:

el * marca el átomo de carbono del anillo común tanto al **anillo B** como a  ;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, NH_2 y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o un par de $\mathbf{R^Y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde: **b** es 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, $-S(O)_{0-2}-$, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $\mathbf{-NR^dR^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$,

$S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; y

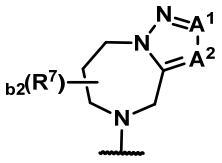
cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

En algunas modalidades de fórmula (**I**), $\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -OH, -(alquileno C_{1-3})-OH, -CN, o –

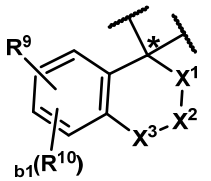
(alquileno C_{1-3})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$;

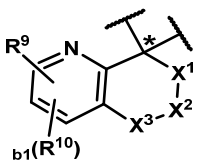
(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

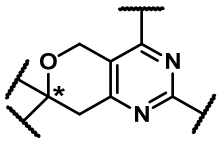
, en donde **b2** es 0, 1 o 2, y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en: 

y, 

en donde:

el * marca el átomo de carbono del anillo común tanto al **anillo B** como a  ;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O, siempre y cuando no más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea O;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, NH_2 y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{Y^2}$ es un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo,

alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

(n) S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **-($\mathbf{L^b}$)$_b$-$\mathbf{R^{b1}}$** y **-$\mathbf{R^{b1}}$**, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada **-$\mathbf{L^b}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -S(O)$_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10},

heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que

consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), se proporciona que cuando $\mathbf{X^1}$ es un enlace; y **b1** es 0, entonces: (1) $\mathbf{R^9}$ es OH o $N\mathbf{R^dR^e}$ (por ejemplo, OH o NH_2); o (2) $\mathbf{Y^2}$ es un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con un $\mathbf{R^Y}$.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), se proporciona que uno o más de (1)-(4) aplican:

(1) $\mathbf{R^9}$ es OH o $N\mathbf{R^dR^e}$;

(2) **b1** es 1 o 2;

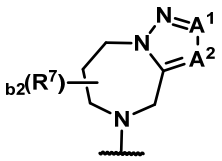
(3) $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y/o

(4) $\mathbf{Y^2}$ es un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con un $\mathbf{R^Y}$.

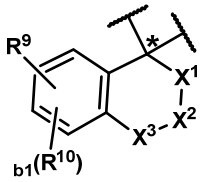
En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), $\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

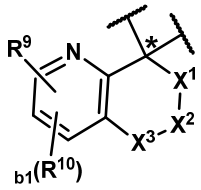
(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -OH, -(alquileno C_{1-3})-OH, -CN, o –(alquileno C_{1-3})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1 o 2, y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$; y

el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en: 

y, 

en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O, siempre y cuando no más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea O;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, NH_2 y halo;

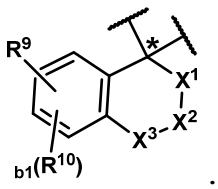
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

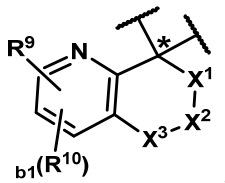
Para evitar dudas, el * en cada alternativa del **anillo B** representa el * en la Fórmula (**A**) (por ejemplo, en la Fórmula (**I**)).

En algunas modalidades, el átomo de carbono del anillo etiquetado con * en Fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)) tiene estereoquímica (*S*).

En algunas modalidades, el átomo de carbono del anillo etiquetado con * en la Fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)) tiene estereoquímica (*R*).

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), el **anillo B** es 

.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), el **anillo B** es 

.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), $\mathbf{X^1}$ es un enlace.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), $\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$. Por ejemplo, $\mathbf{X^1}$ puede ser CH_2.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$. Por ejemplo, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ pueden ser ambos CH_2.

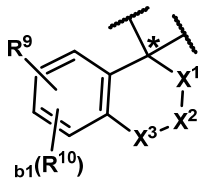
En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), CH_2; y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$. Por ejemplo, $\mathbf{X^2}$ puede ser CH_2; y $\mathbf{X^3}$ puede ser CHMe.

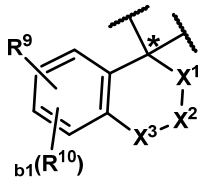
En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es -O-; y el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$. Por ejemplo, $\mathbf{X^2}$ puede ser -O-; y $\mathbf{X^3}$ puede ser CH_2 o CHMe.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), $\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$,

en donde el par de $\mathbf{R^L}$ tomado junto con los átomos del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, anillo cicloalquilo C_4).

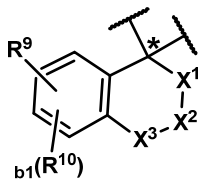
En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), el **anillo B** es 

; $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$. En algunas modalidades, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son ambos CH_2. En algunas modalidades, $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ (por ejemplo, CHMe).

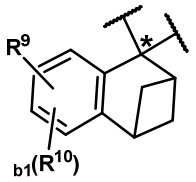
En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), el **anillo B** es 

; $\mathbf{X^1}$ es CH_2; uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es -O-; y el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$. En algunas modalidades, $\mathbf{X^2}$ es -O-; y $\mathbf{X^3}$ es CH_2 o CHMe.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), cada $\mathbf{R^L}$ es independientemente alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), el **anillo B** es 

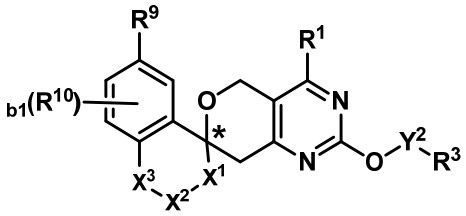
; $\mathbf{X^1}$ es

CHR^L; X^2 es CH_2; y X^3 es CHR^L, en donde el par de R^L tomado junto con los átomos del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, anillo cicloalquilo C_4). Por ejemplo, el **anillo B** puede ser: 

.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), R^9 es *para* con respecto a -X^3-.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**I**) son compuestos de fórmula (**I-a1**):



Fórmula (**I-a1**)

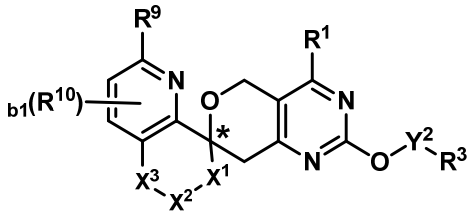
o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

X^1 es un enlace o CH_2;

X^2 y X^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$; y

b1 es 0, 1 o 2 (por ejemplo, 0 o 1).

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**I**) son compuestos de fórmula (**I-b1**):



Fórmula (**I-b1**)

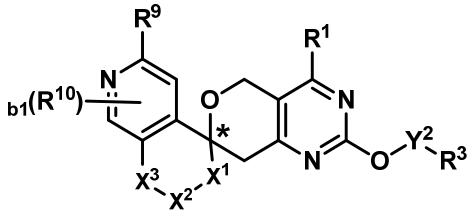
o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

X^1 es un enlace o CH_2;

X^2 y **X^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: -O-, CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$; y

b1 es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**I**) son compuestos de fórmula (**I-b1**):



Fórmula (**I-c1**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

X^1 es un enlace o CH_2;

X^2 y **X^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: -O-, CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$; y

b1 es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades de fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**), $\mathbf{X^1}$ es un enlace.

En algunas modalidades de fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**), $\mathbf{X^1}$ es CH_2.

En algunas modalidades de fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**), $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

En algunas modalidades de fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**), $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son ambos CH_2.

En algunas modalidades de fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**), $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$. Por ejemplo, $\mathbf{X^2}$ puede ser CH_2; y $\mathbf{X^3}$ puede ser CHMe.

En algunas modalidades de fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**), $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$. En algunas modalidades, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son ambos CH_2. En algunas modalidades, $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

En algunas modalidades de fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**), $\mathbf{X^1}$ es CH_2; uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es -O-; y el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$. En algunas modalidades, $\mathbf{X^2}$ es -O-; y $\mathbf{X^3}$ es CH_2 o CHMe.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en -OH, $-NH_2$ y halo.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en -OH y $-N\mathbf{R^d R^e}$.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en -OH y $-NH_2$.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^9}$ es -OH.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^9}$ es $-NH_2$.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^9}$ es halo (por ejemplo, -Br).

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^9}$ es H.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), **b1** es 0 o 1.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), **b1** es 1 o 2. Por ejemplo, **b1** puede ser 1. Por ejemplo, **b1** puede ser 2.

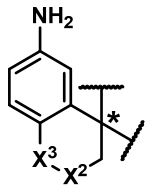
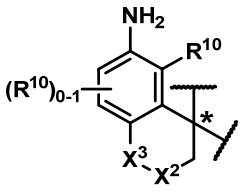
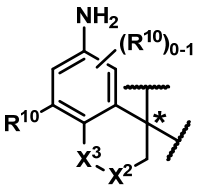
En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), **b1** es 1 o 2; y cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), **b1** es 1; y $\mathbf{R^{10}}$ es -CN. En algunas modalidades, **b1** es 1; $\mathbf{R^{10}}$ es *orto* con respecto a $\mathbf{R^9}$; y $\mathbf{R^{10}}$ es -CN.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), **b1** es 1 o 2; y cada $\mathbf{R^{10}}$ es independientemente -Cl o -F.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), **b1** es 1 o 2; 1-2 ocurrencia(s) de $\mathbf{R^{10}}$ es *orto* con respecto a $\mathbf{R^9}$; y cada $\mathbf{R^{10}}$ es independientemente -Cl o -F.

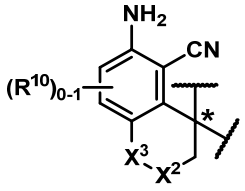
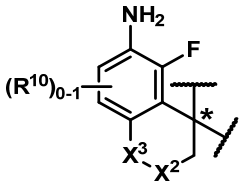
En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), **b1** es 0.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  , y  , en donde:

$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

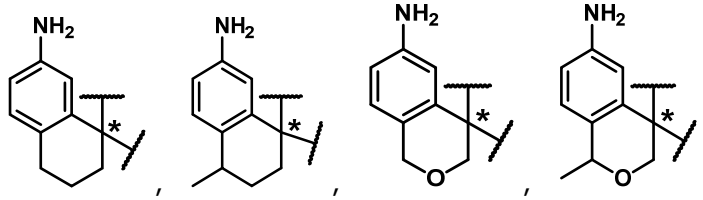
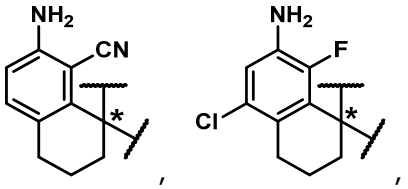
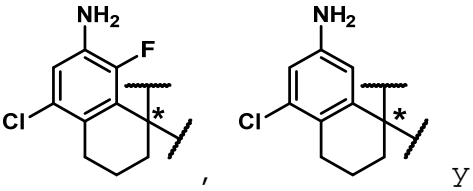
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), el anillo B se selecciona del grupo que consiste en:  y,  en donde:

$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

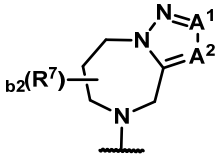
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)), el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y .

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -OH, -(alquileno C_{1-3})-OH, -(cicloalquileno C_{3-6})-OH, -CN, -(alquileno C_{1-3})-CN, o -(cicloalquileno C_{3-6})-CN, en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

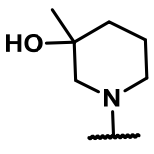
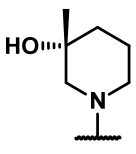
, en donde **b2** es 0, 1 o 2, y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^1}$ es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -OH, -(alquileno C_{1-3})-OH, -CN, o –(alquileno C_{1-3})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$.

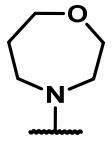
En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo con miembro de 4-10 (por ejemplo, 6, 7, u 8) sustituido con -OH o $-CH_2CN$ en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente además con 1-3 $\mathbf{R^7}$, y

en donde el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-2 heteroátomos adicionales del anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^1}$ se sustituye opcionalmente, además, con 1-2 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo. Por ejemplo, $\mathbf{R^1}$ puede ser  (por ejemplo, ).

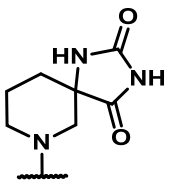
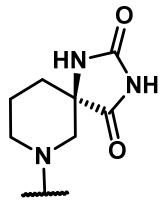
En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 7-10 miembros (por ejemplo, 7) sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$.

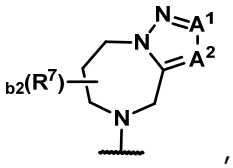
En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 7-10 miembros (por ejemplo, 7) que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, un átomo de oxígeno del anillo, y ninguno de los heteroátomos del anillo adicionales, en donde el heterociclilo de 7-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$.

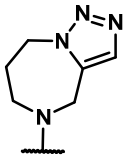
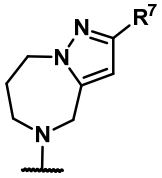
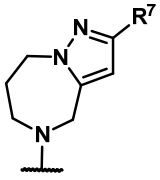
En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^1}$ se  sustituye opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))) cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$, en donde: cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

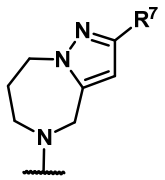
En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde

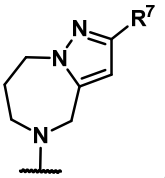
el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo. Por ejemplo, $\mathbf{R^1}$ puede ser  (por ejemplo, ).

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^1}$ es  , en donde **b2** es 0, 1 o 2, y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$. En algunas modalidades, $\mathbf{A^2}$ es CH.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^1}$ es  o  . Por ejemplo, $\mathbf{R^1}$ puede ser  .

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**),

o (**I-c1**))), $\mathbf{R^1}$ es  ; y $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^1}$ es  ; y

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

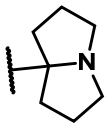
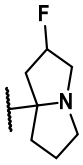
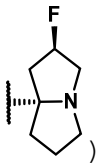
(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

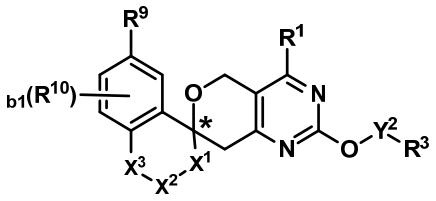
En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$.

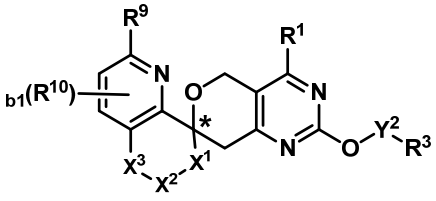
En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo bicíclico de 7-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

En algunas modalidades de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-b1**), o (**I-c1**))), $\mathbf{R^3}$ se  sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^a}$. Por ejemplo, $\mathbf{R^3}$ puede ser  (por ejemplo, ).

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**I**) son compuestos de fórmula (**I-a2**), o (**I-b2**):



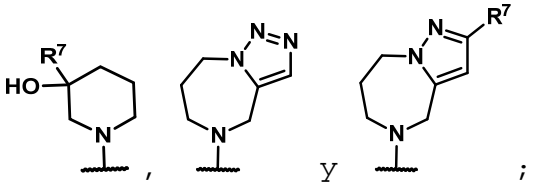
Fórmula (**I-a2**)



Fórmula (**I-b2**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:



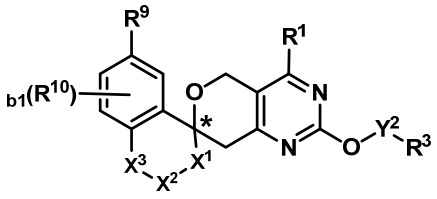
;

$\mathbf{X^1}$ es un enlace o CH_2;

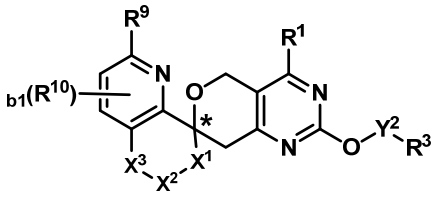
$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$; y

b1 es 0, 1 o 2 (por ejemplo, 0 o 1).

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**I**) son compuestos de fórmula (**I-a3**), o (**I-b3**):



Fórmula (**I-a3**)



Fórmula (**I-b3**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

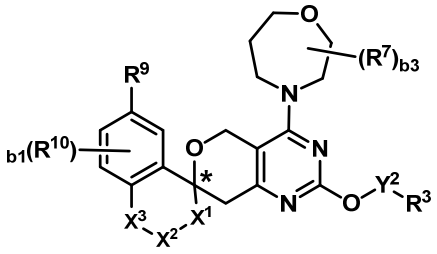
R^1 es un heterociclilo de 7-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, un átomo de oxígeno del anillo y ninguno de los heteroátomos adicionales del anillo, en donde el heterociclilo de 7-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 **R^7**;

X^1 es CH_2;

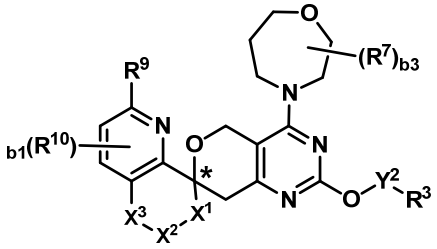
X^2 y **X^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$; y

b1 es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**I**) son compuestos de fórmula (**I-a4**), o (**I-b4**):



Fórmula (**I-a4**)



Fórmula (**I-b4**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$; y

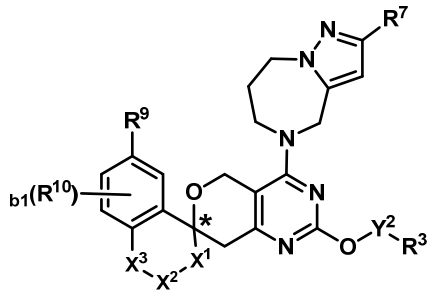
b1 es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades de fórmula (**I-a4**), o (**I-b4**), **b3** es 0.

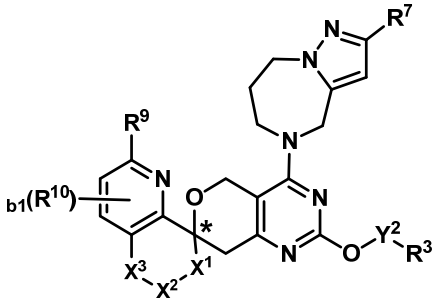
En algunas modalidades de fórmula (**I-a4**), o (**I-b4**), **b3** es 1 o 2; y cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$, en donde cada $\mathbf{R^c}$ se

selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**I**) son compuestos de fórmula (**I-a5**), o (**I-b5**):



Fórmula (**I-a5**)



Fórmula (**I-b5**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, y C($\mathbf{R^L}$)$_2$; y

b1 es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades de fórmula (**I-a5**), o (**I-b5**), $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$ o $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) $C(O)\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**), $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**), $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son ambos CH_2.

En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**), $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$. Por ejemplo, $\mathbf{X^2}$ puede ser CH_2; y $\mathbf{X^3}$ puede ser CH(Me).

En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**), $\mathbf{X^2}$ es -O-; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$. Por ejemplo, $\mathbf{X^2}$ puede ser -O-; y $\mathbf{X^3}$ puede ser CH_2 o CH(Me).

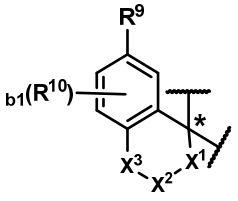
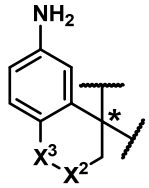
En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**), $\mathbf{R^9}$ es $-NH_2$.

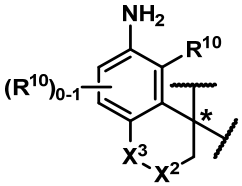
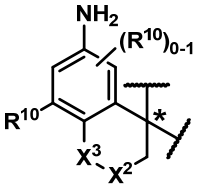
En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**), $\mathbf{R^9}$ es -OH.

En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**), **b1** es 1. En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**), **b1** es 2. En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**), **b1** es 0.

En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**), cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**), **b1** es 1 o 2; y cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

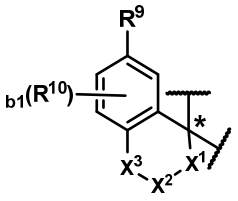
En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), o (**I-a5**), la  porción se selecciona del grupo que consiste en: 

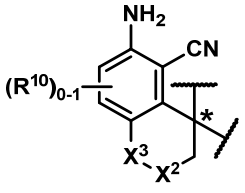
 , y  , en donde:

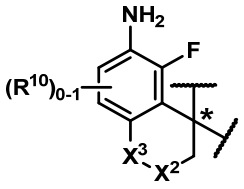
X² es -O- o -CH_2-;

X³ es -CH_2- o -CH**R^L**-, en donde **R^L** es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

cada **R¹⁰** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c**.

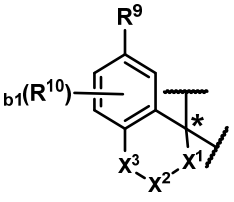
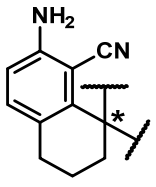
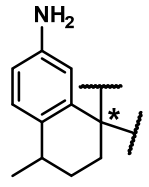
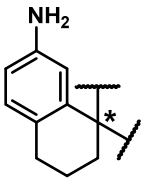
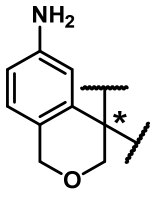
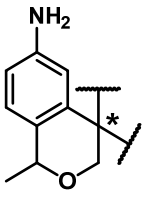
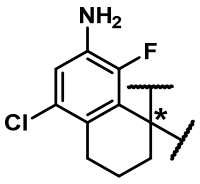
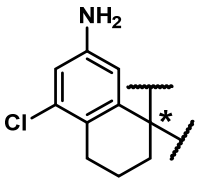
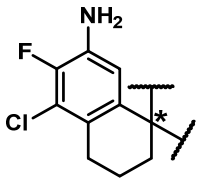
En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), o (**I-a5**), la  porción se

selecciona del grupo que consiste en:  y,

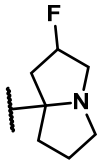
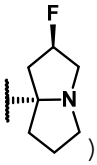
 en donde: $\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

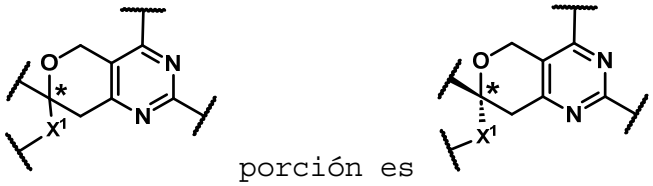
En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), o (**I-a5**), la  porción en la Fórmula (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), o (**I-a5**) se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**), $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**), $\mathbf{R^3}$ es  (por ejemplo, ).

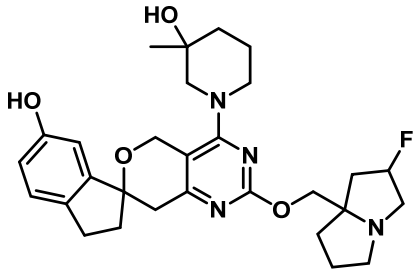
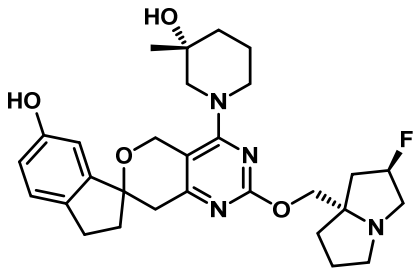
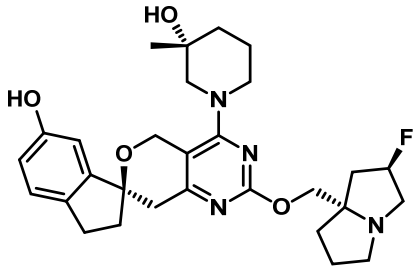
En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**), el átomo de carbono del anillo etiquetado con * en la Fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**) tiene estereoquímica (*S*).

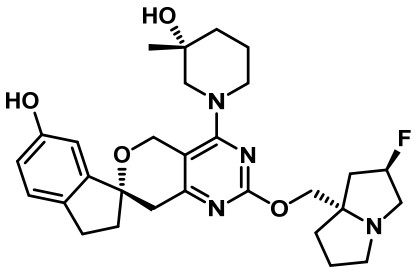
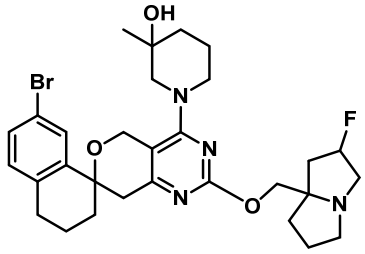
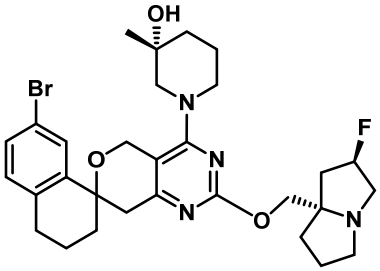
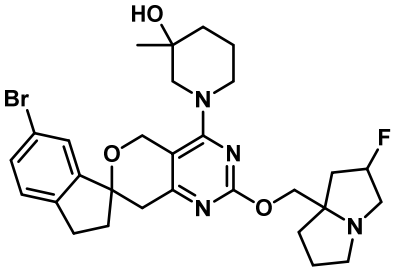
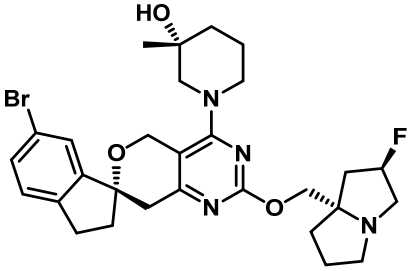
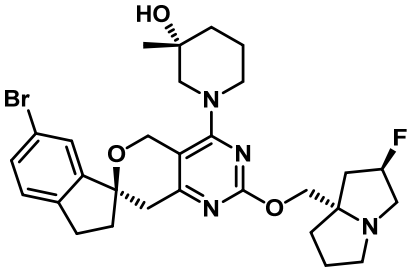
En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**), el átomo de carbono del anillo etiquetado con * en la Fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**) tiene estereoquímica (*R*).

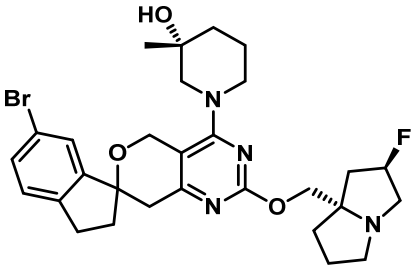
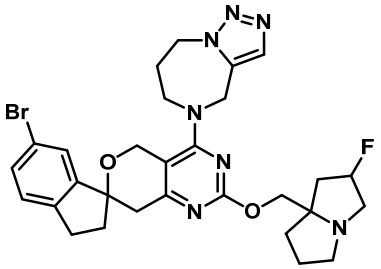
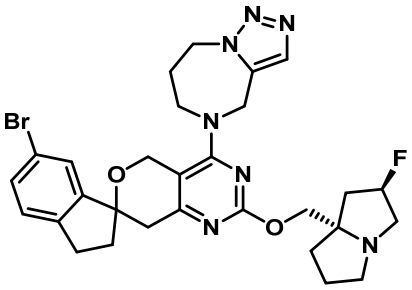
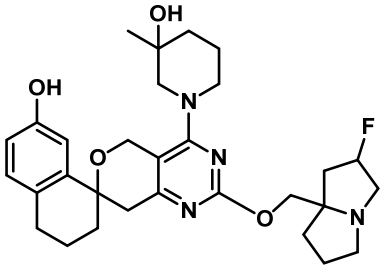
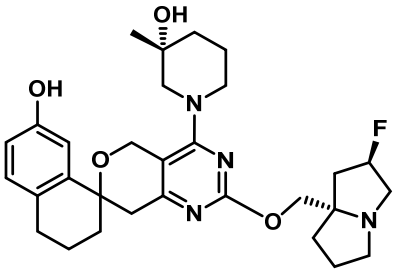
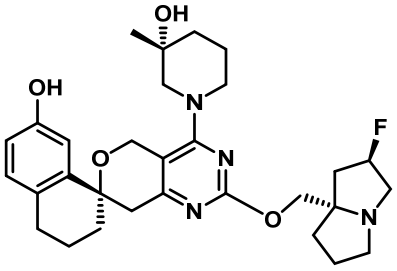
En algunas modalidades de fórmula (**I-a2**), (**I-b2**), (**I-a3**), (**I-b3**), (**I-a4**), (**I-b4**), (**I-a5**), o (**I-b5**), la porción es  .

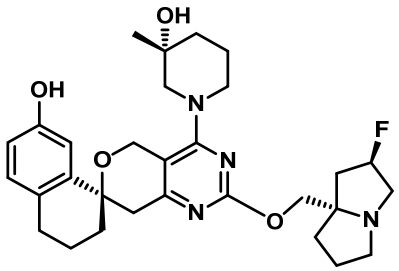
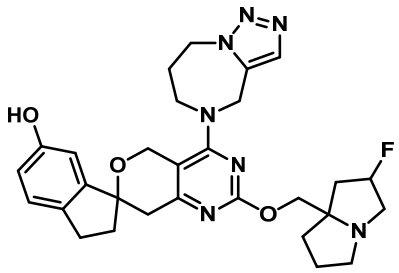
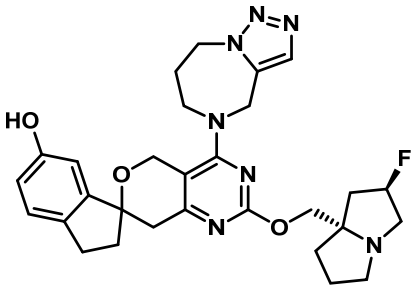
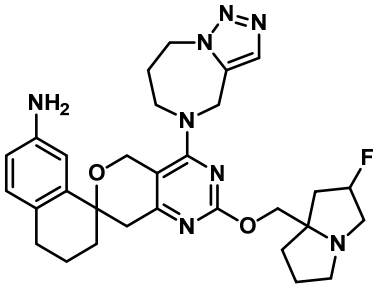
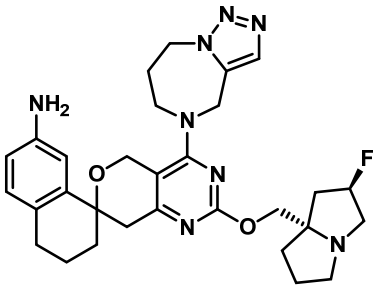
En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)) se seleccionan del grupo que consiste en los compuestos representados en la **Tabla C1**, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

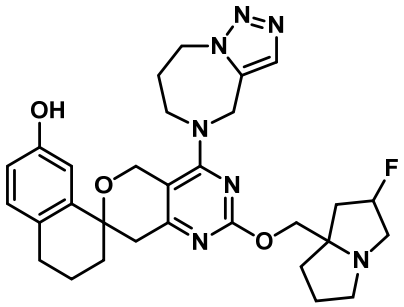
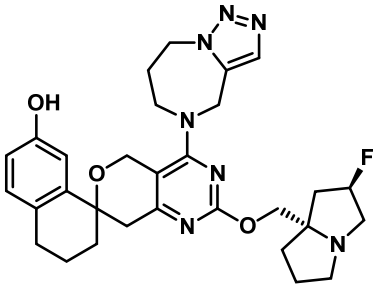
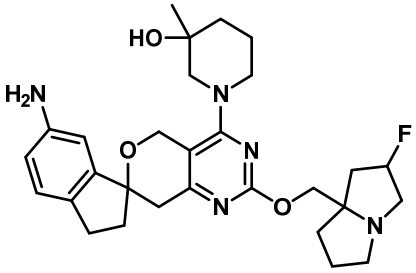
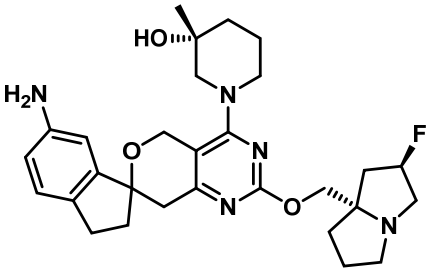
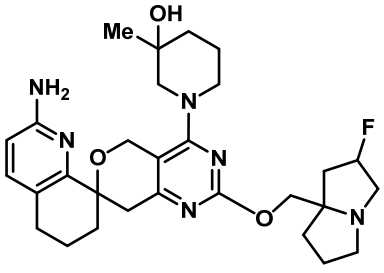
Tabla C1

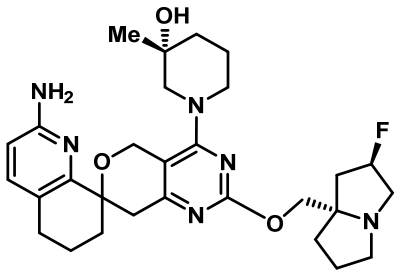
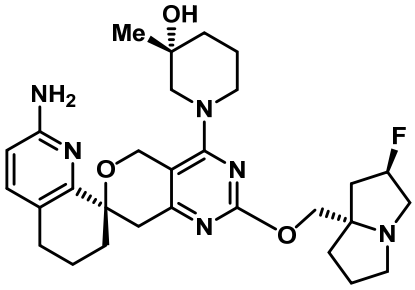
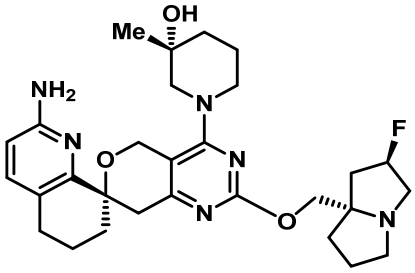
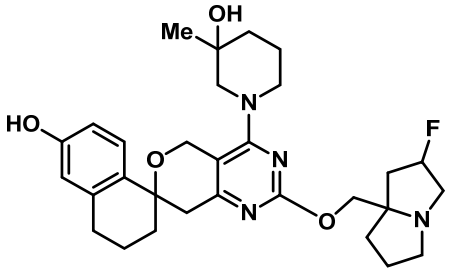
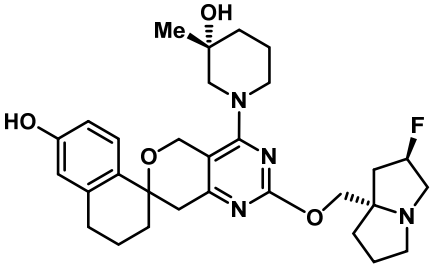
Núm.	**Estructura del compuesto**
101	
101a	
101b	

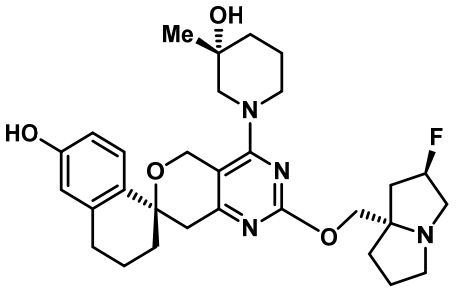
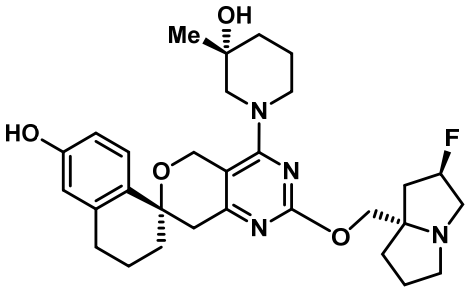
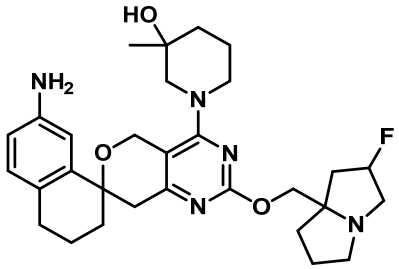
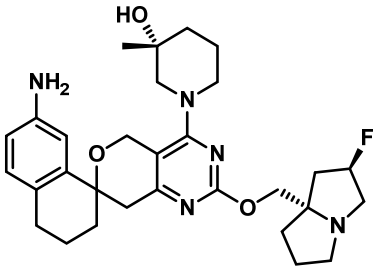
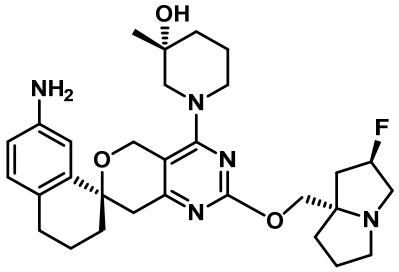
101c	
102	
102a	
103	
103a	
103b	

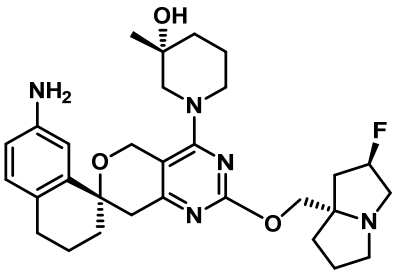
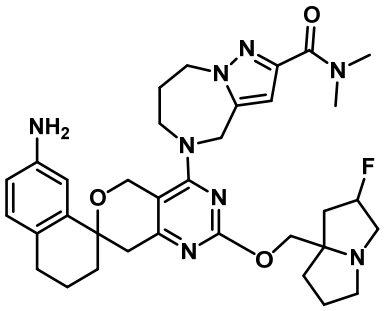
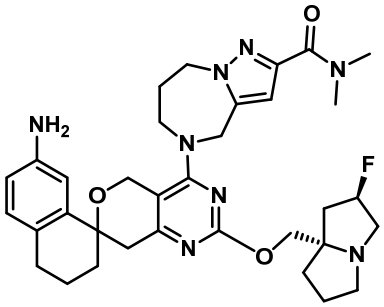
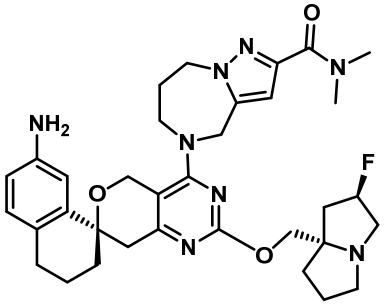
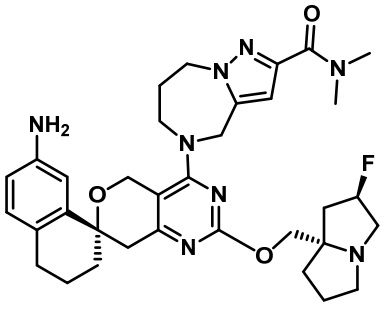
103c	
104	
104a	
105	
105a	
105b	

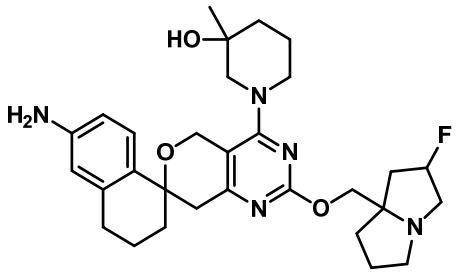
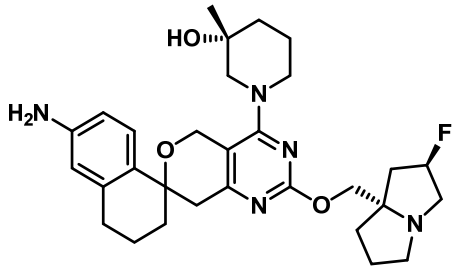
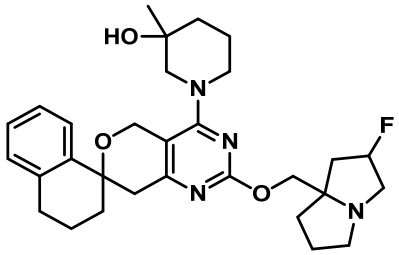
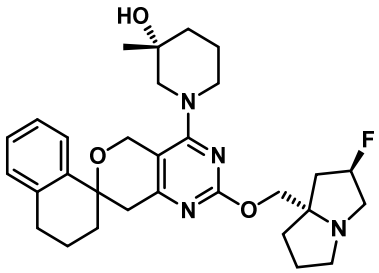
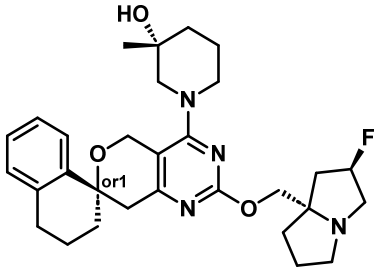
105c	
106	
106a	
107	
107a	

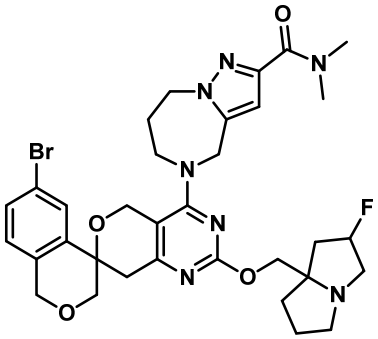
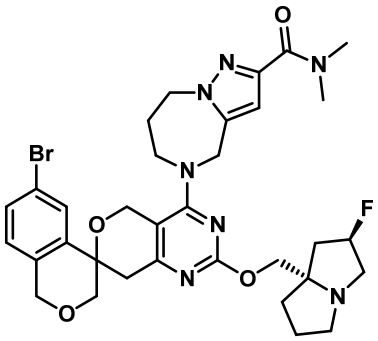
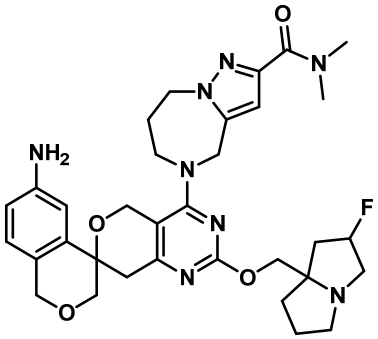
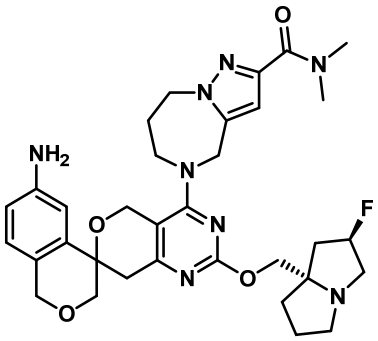
108	
108a	
109	
109a	
110	

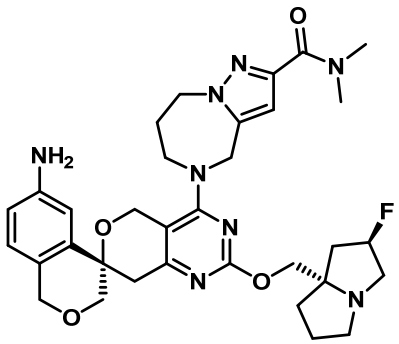
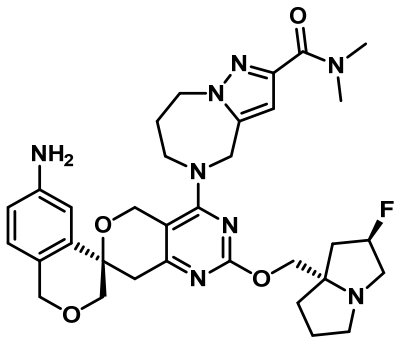
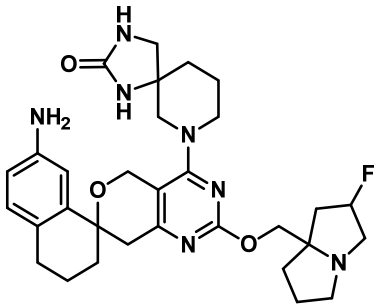
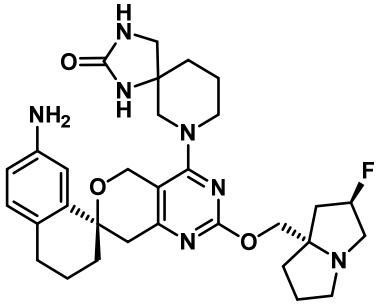
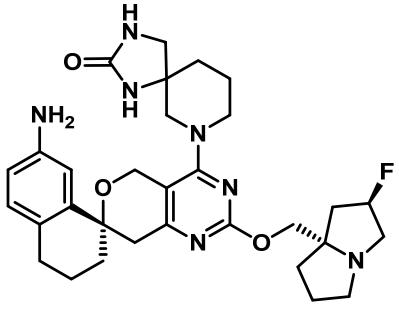
110a	
110b	
110c	
111	
111a	

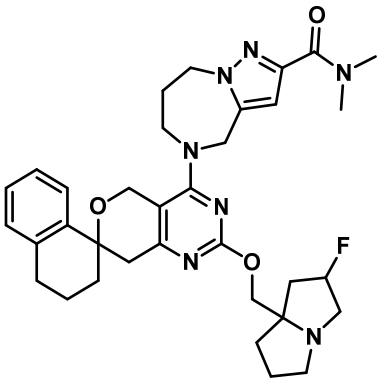
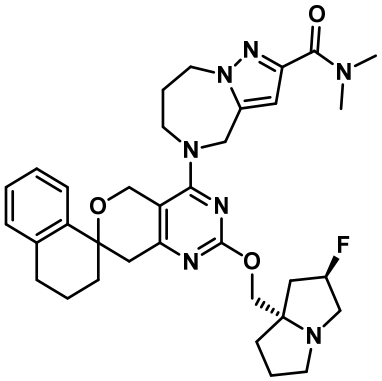
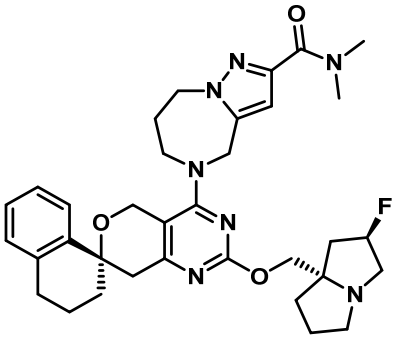
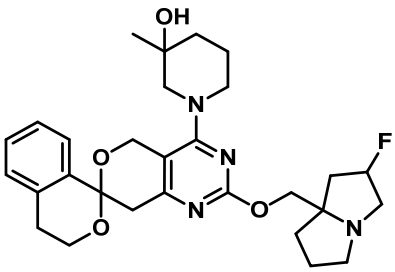
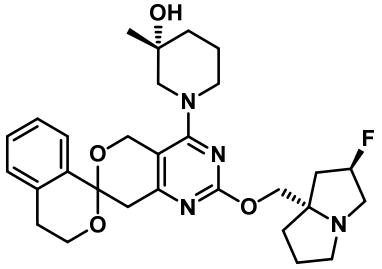
111b	
111c	
113	
113a	
113b	

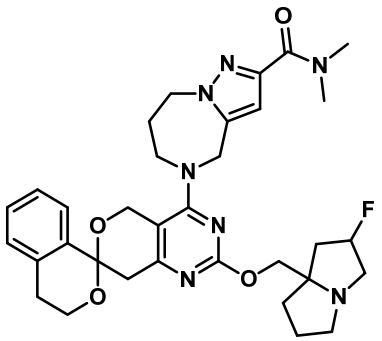
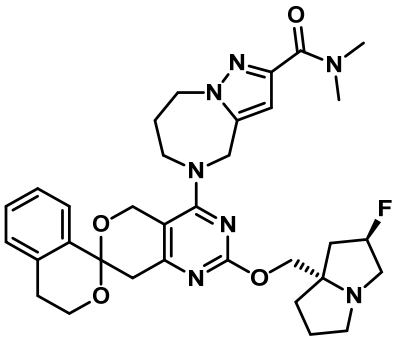
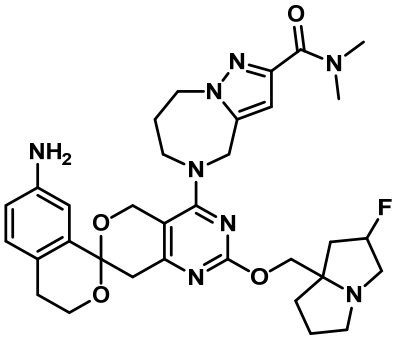
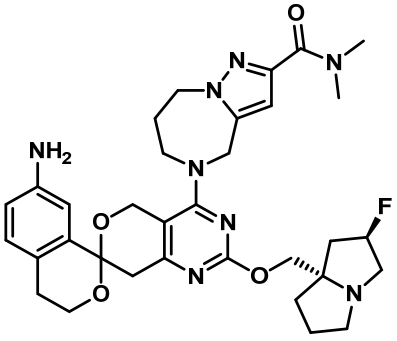
113c	
114	
114a	
114b	
114c	

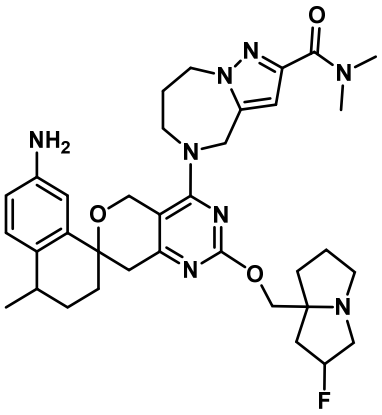
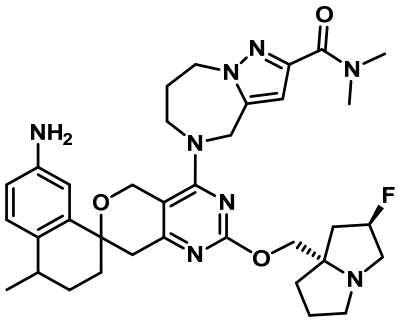
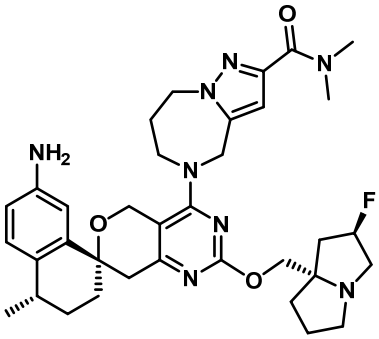
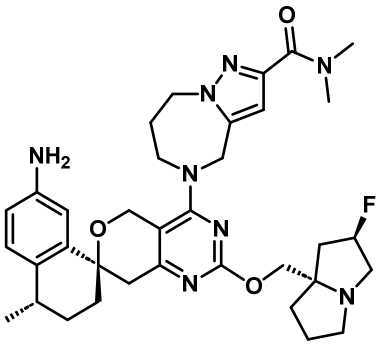
115	
115a	
116	
116a	
116b	

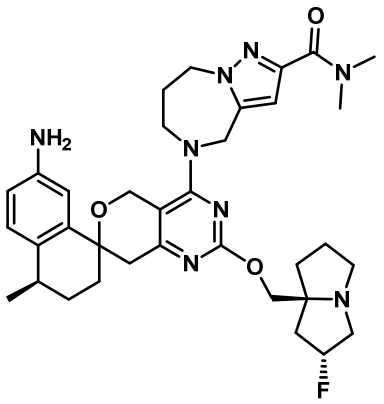
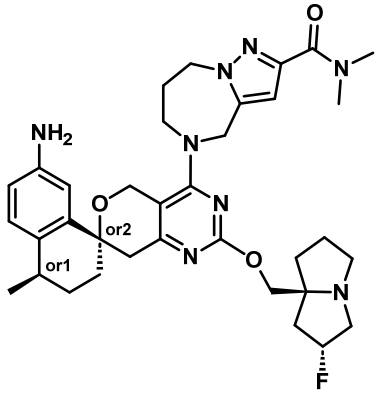
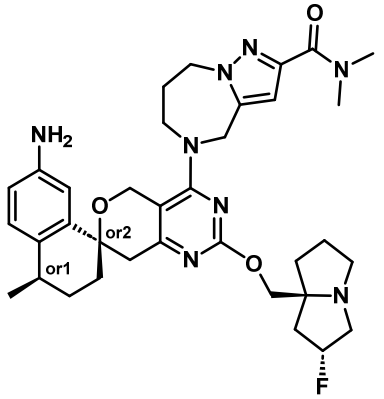
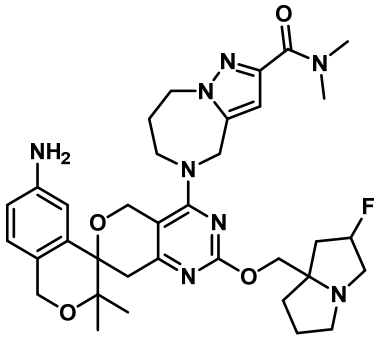
117	
117a	
118	
118a	

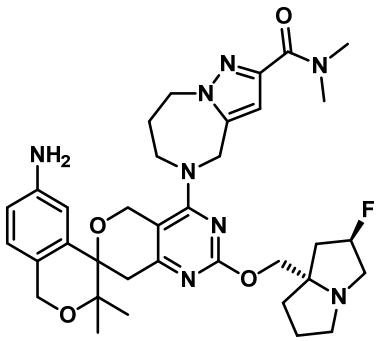
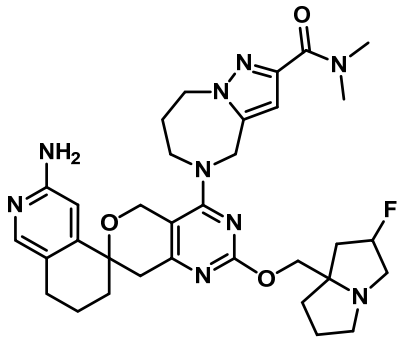
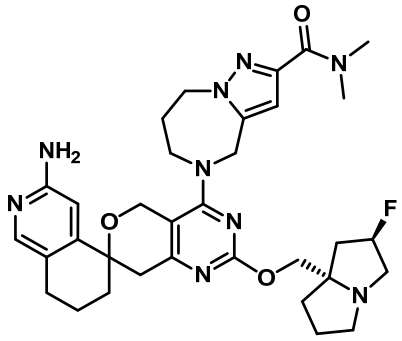
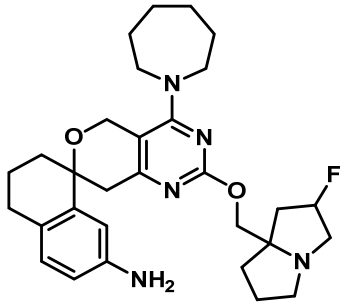
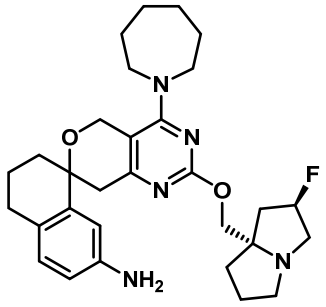
118b	
118c	
119	
119a	
119b	

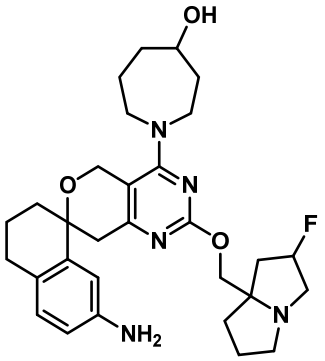
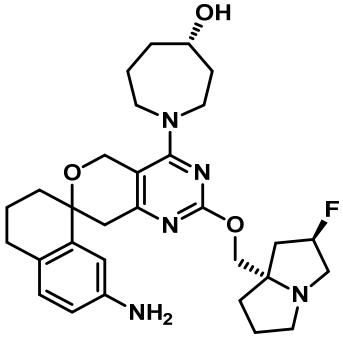
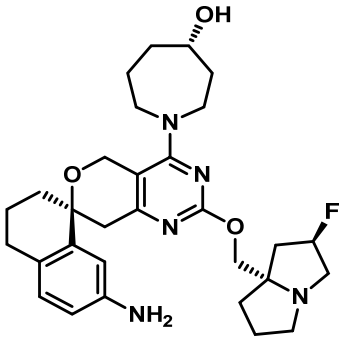
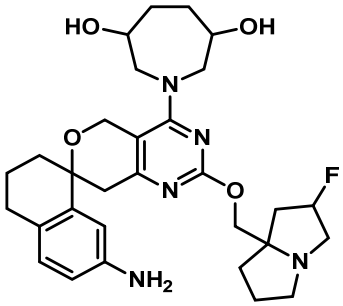
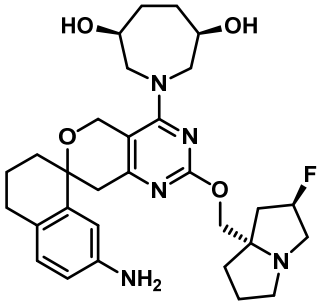
120	
120a	
120b	
121	
121a	

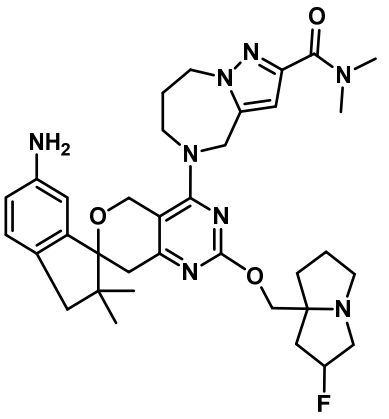
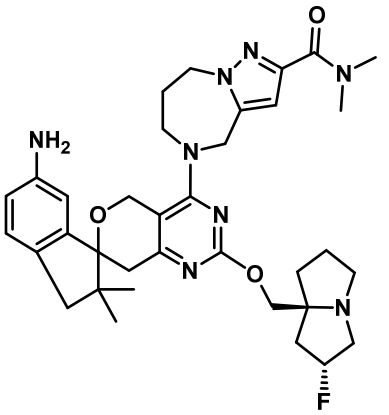
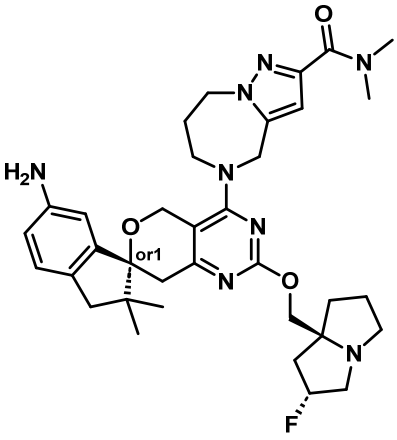
122	
122a	
123	
123a	

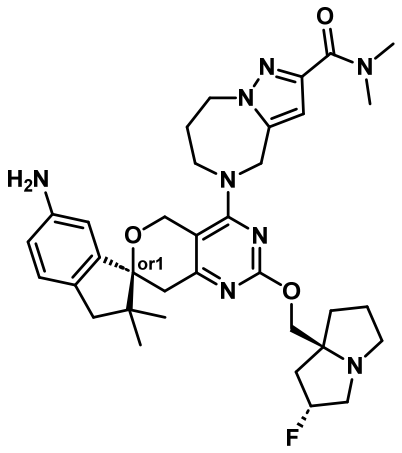
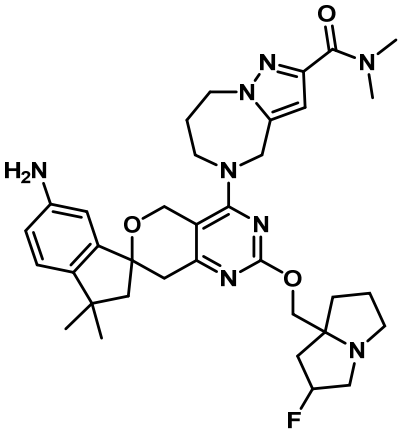
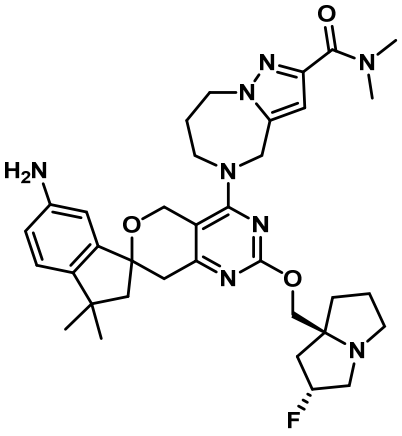
124	
124a	
124b	
124c	

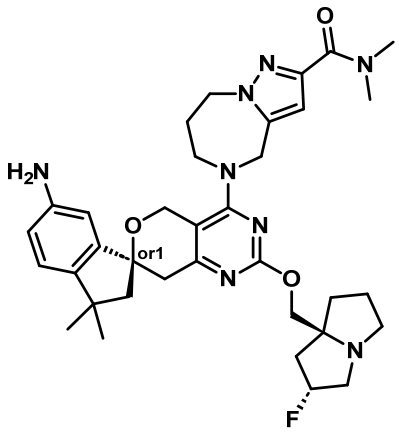
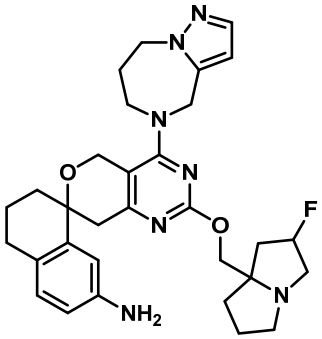
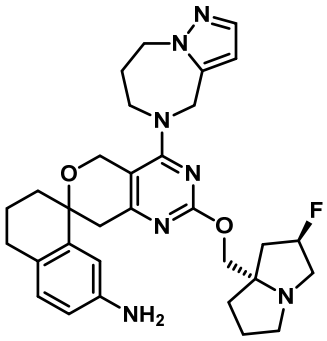
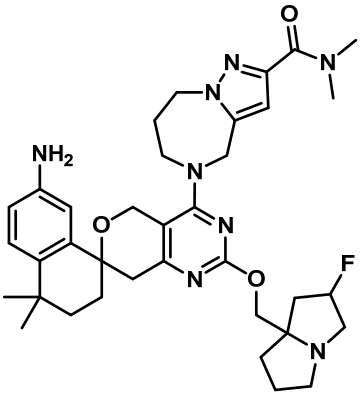
124d	
124e	
124f	
125	

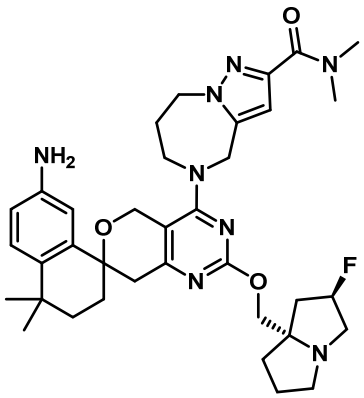
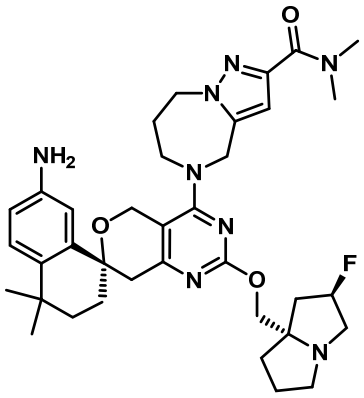
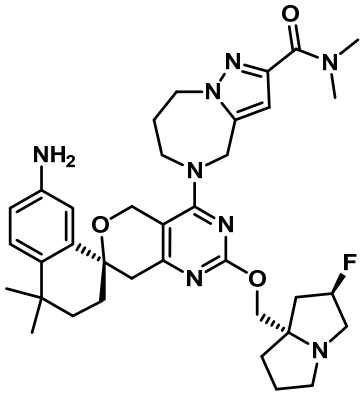
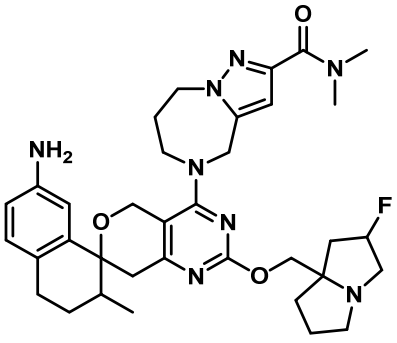
125a	
126	
126a	
127	
127a	

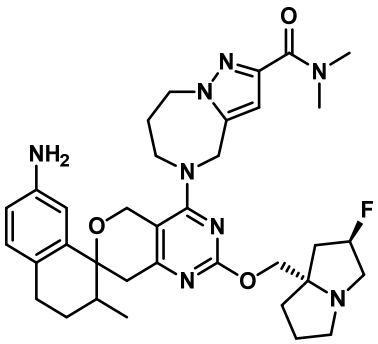
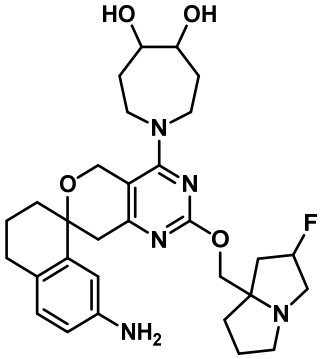
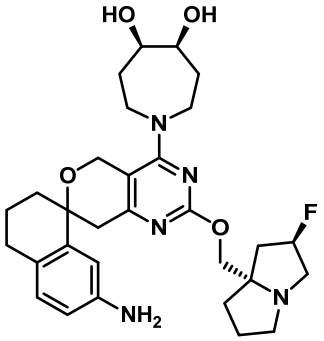
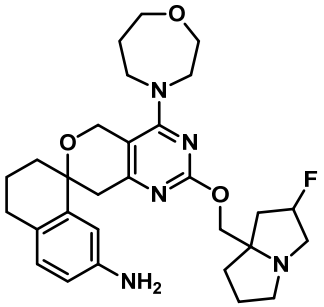
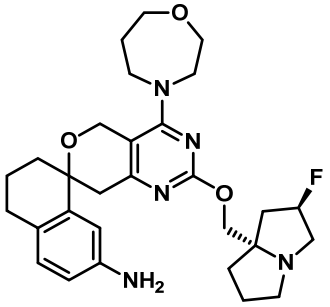
128	
128a	
128b	
129	
129a	

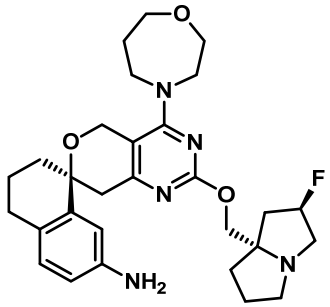
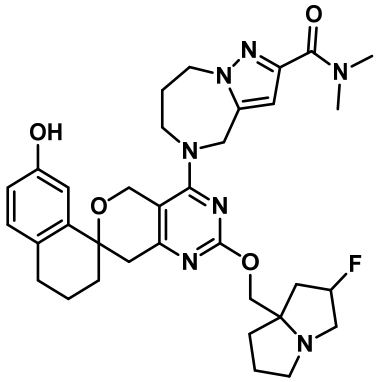
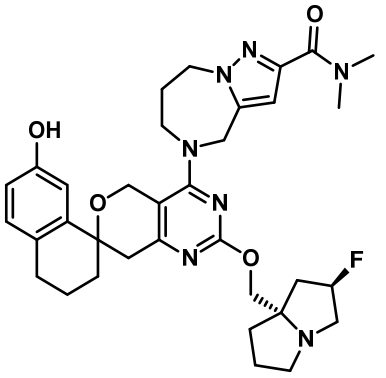
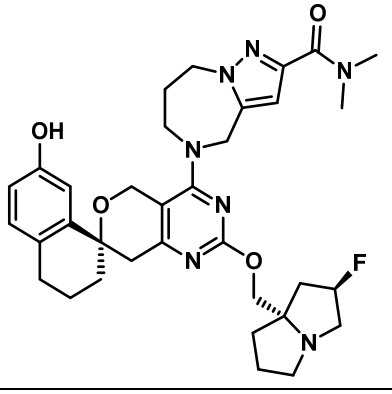
130	
130a	
130b	

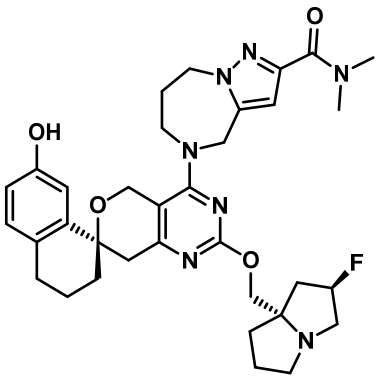
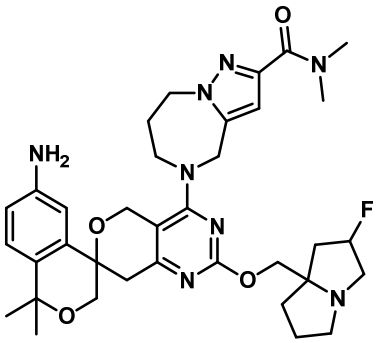
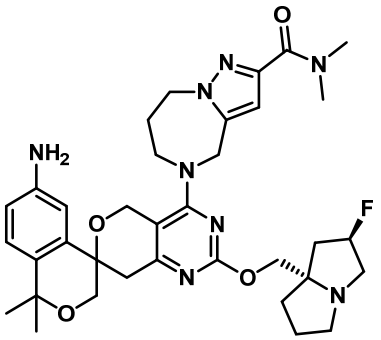
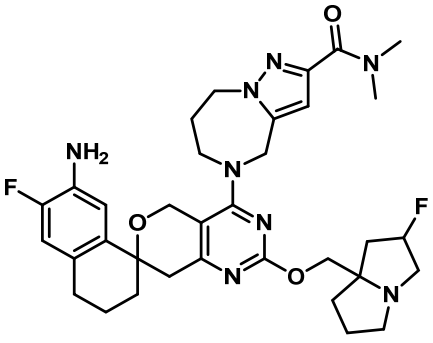
130c	
131	
131a	

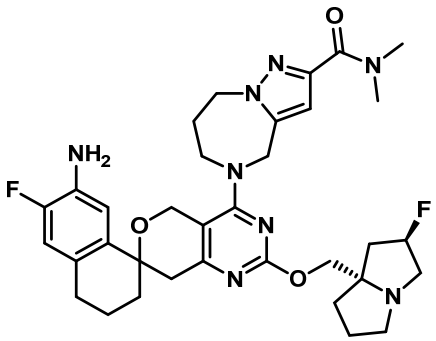
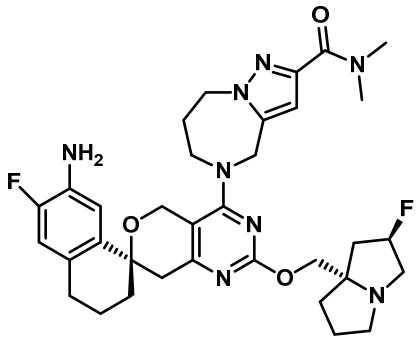
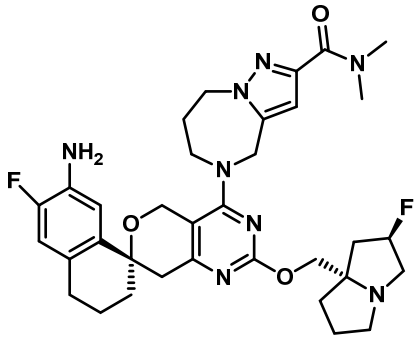
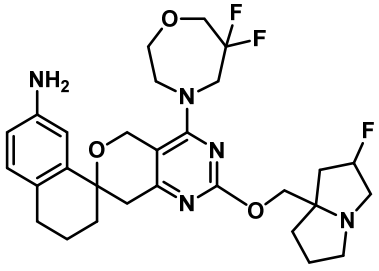
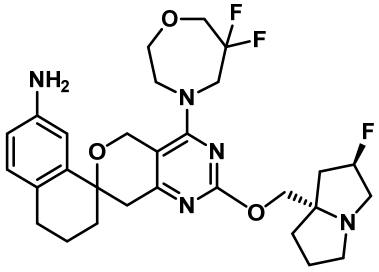
131b	
132	
132a	
133	

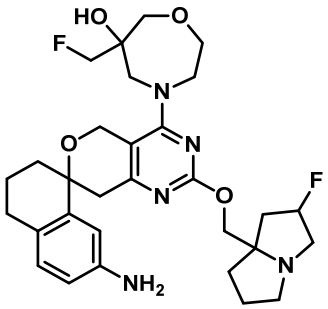
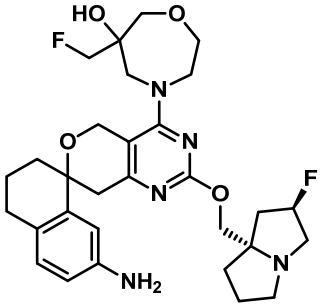
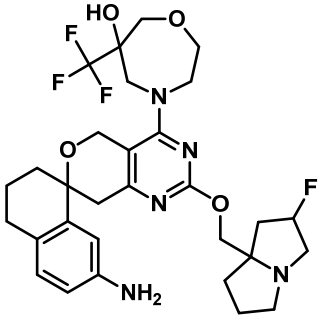
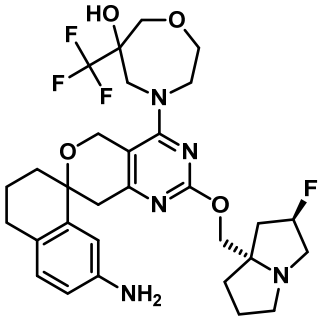
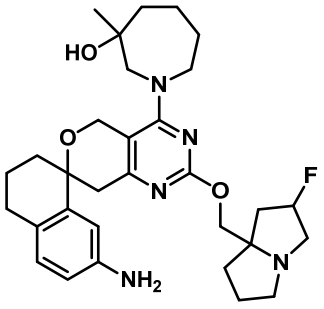
133a	
133b	
133c	
134	

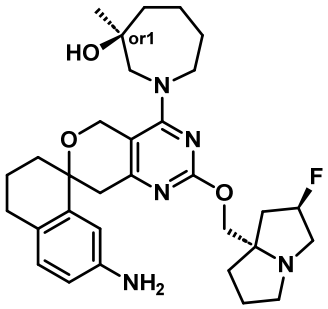
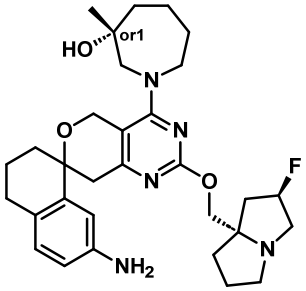
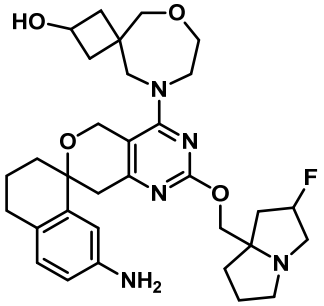
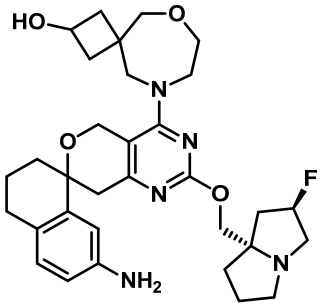
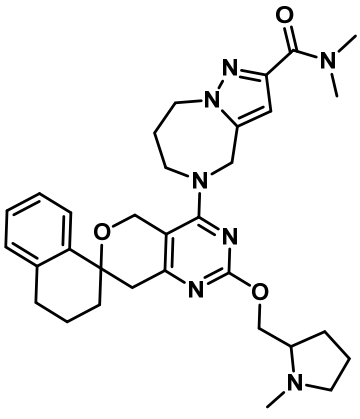
134a	
135	
135a	
136	
136a	

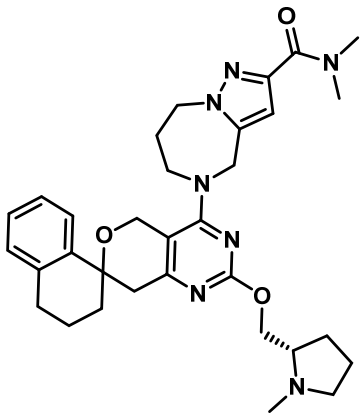
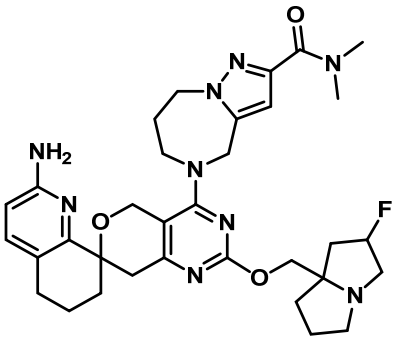
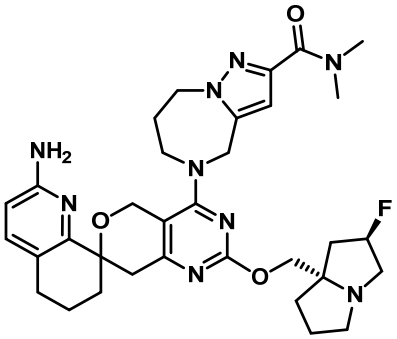
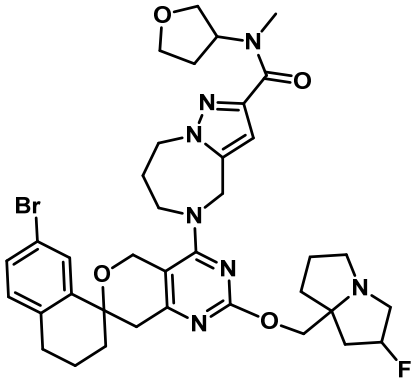
136b	
137	
137a	
137b	

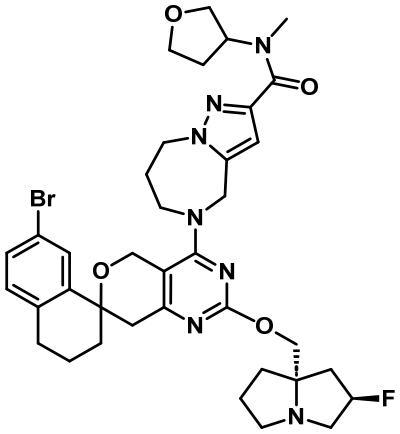
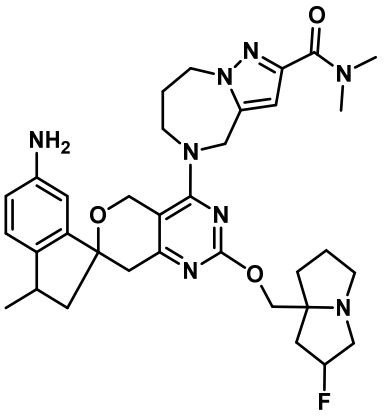
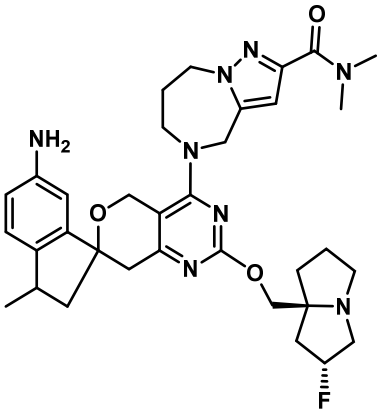
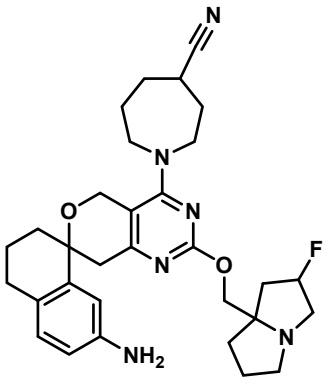
137c	
138	
138a	
139	

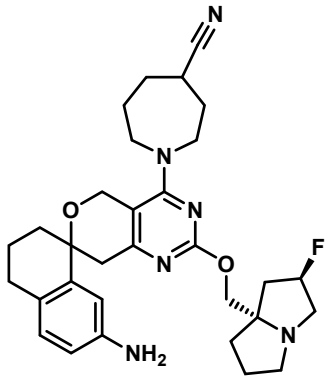
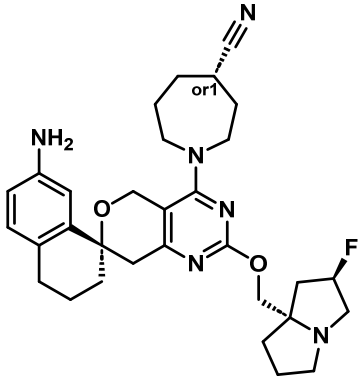
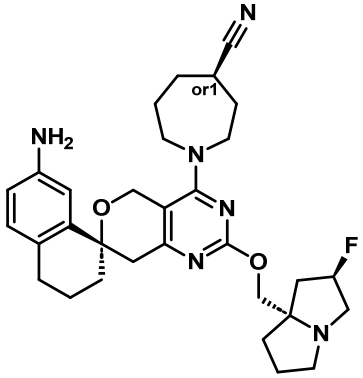
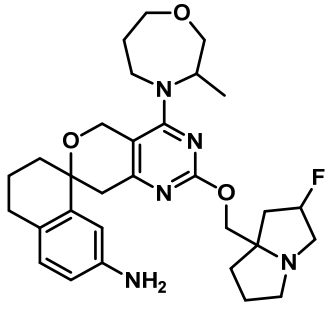
139a	
139b	
139c	
140	
140a	

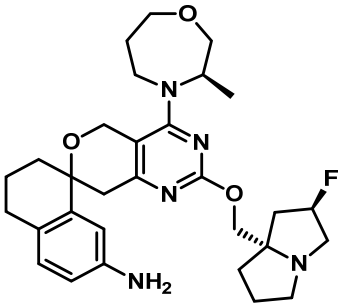
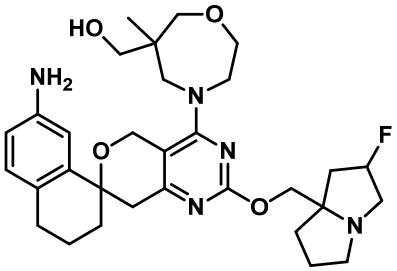
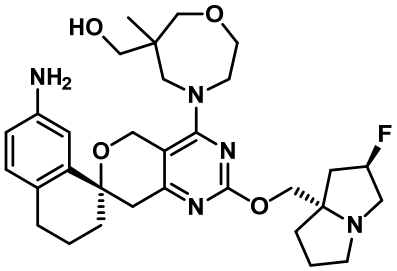
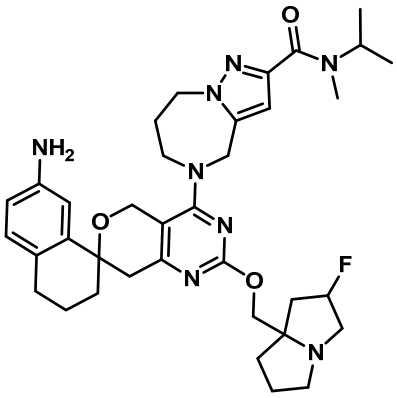
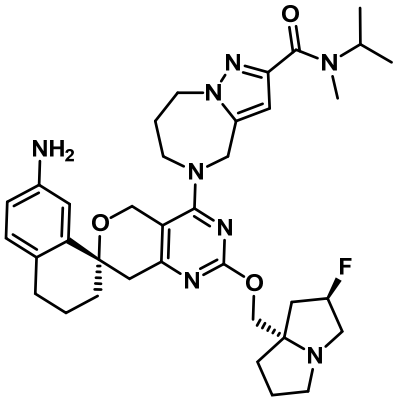
141	
141a	
142	
142a	
143	

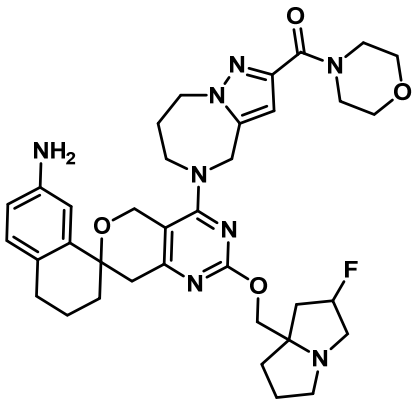
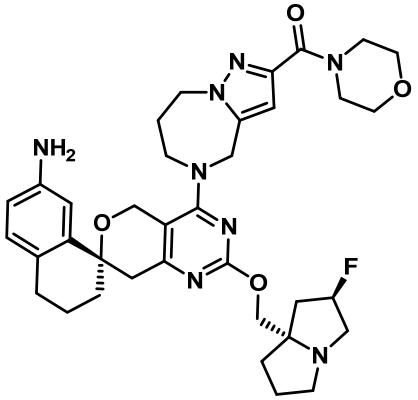
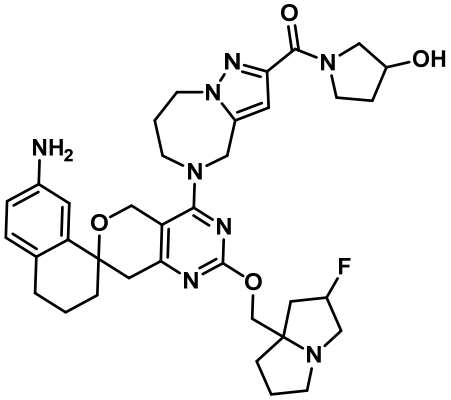
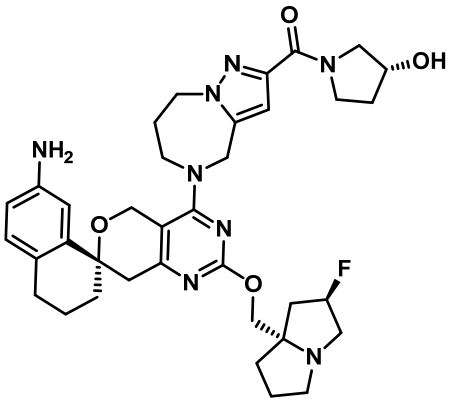
143a	
143b	
144	
144a	
145	

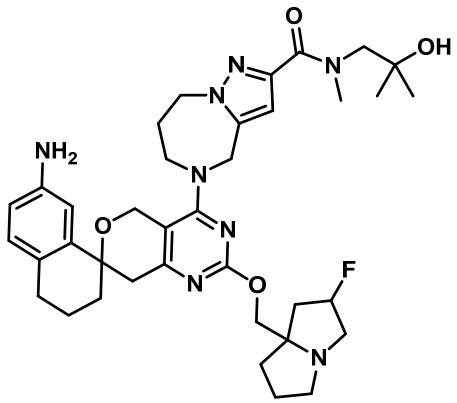
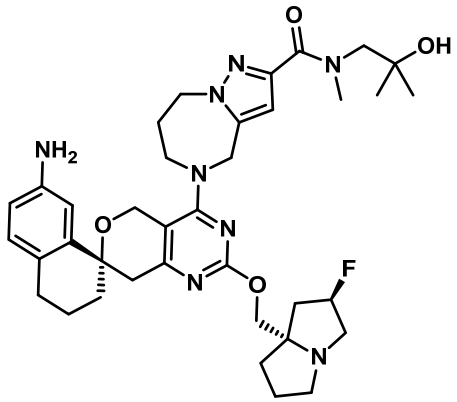
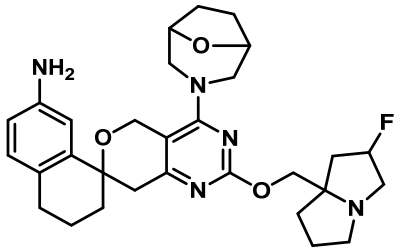
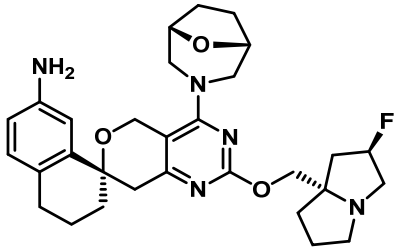
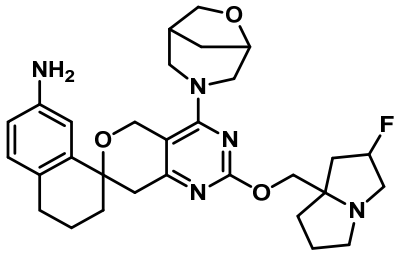
145a	
146	
146a	
147	

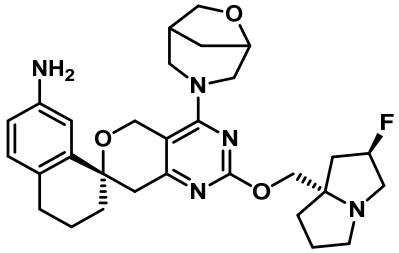
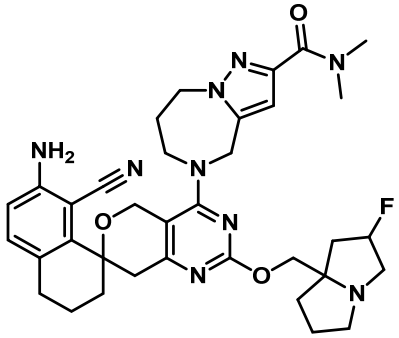
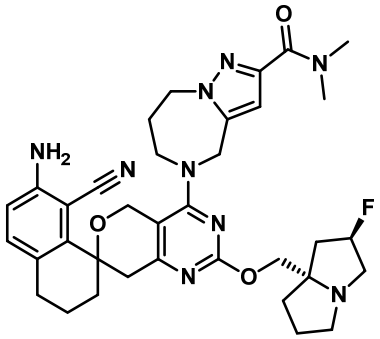
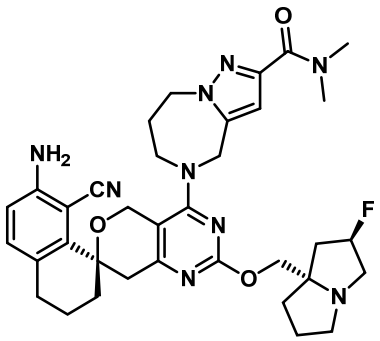
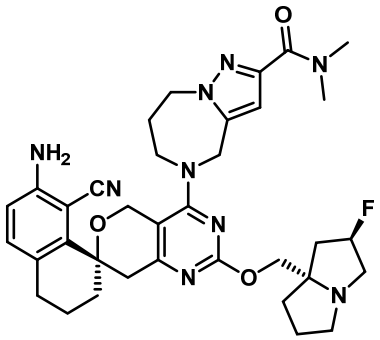
147a	
148	
148a	
149	

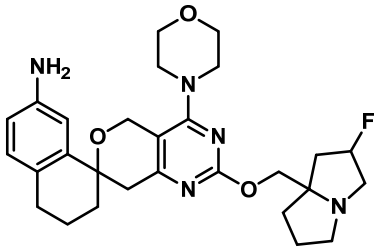
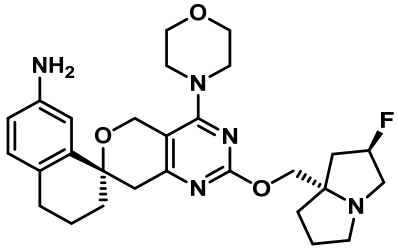
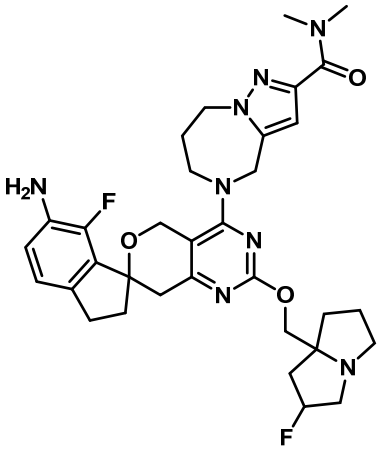
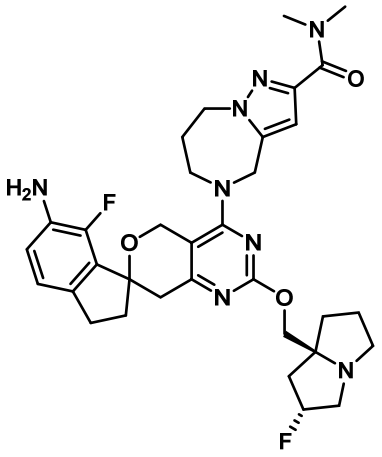
149a	
149b	
149c	
150	

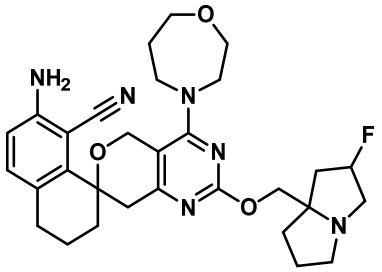
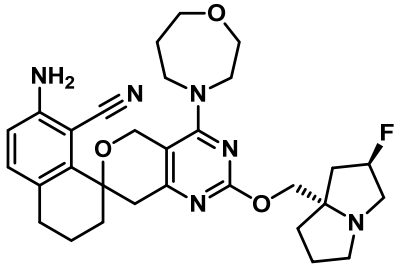
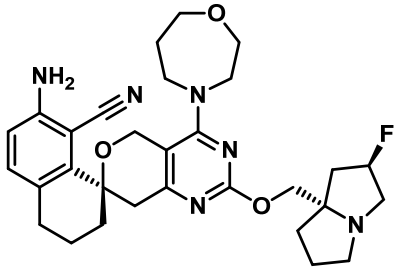
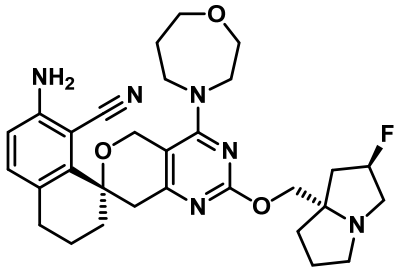
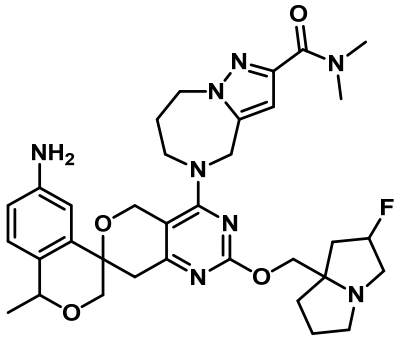
150a	
151	
151a	
152	
152a	

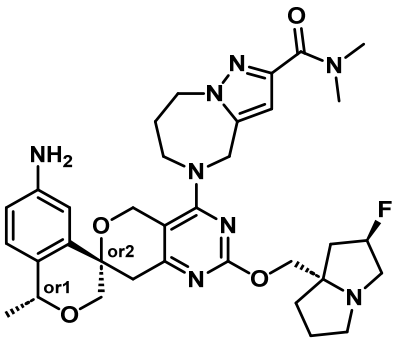
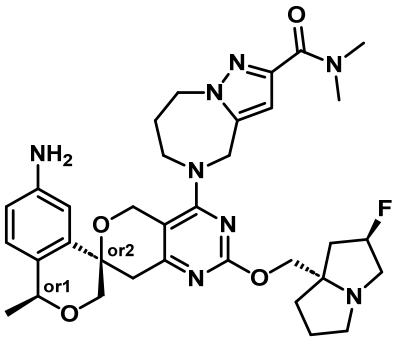
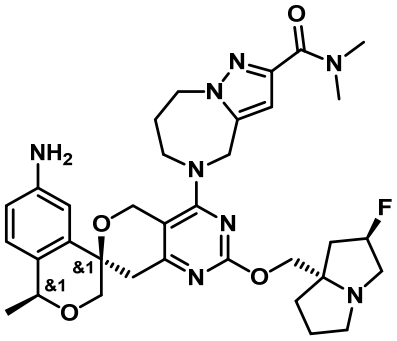
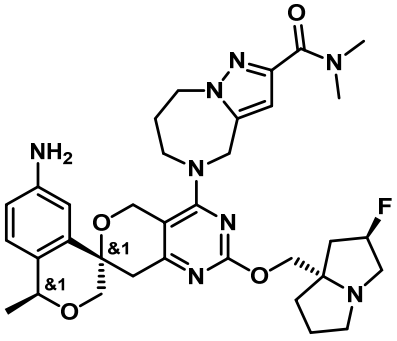
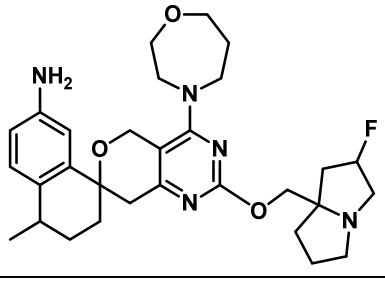
153	
153a	
154	
154a	

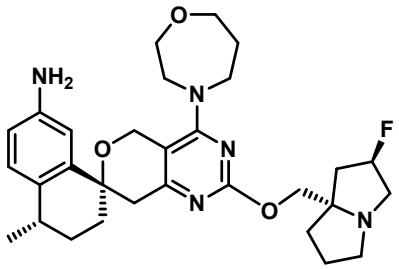
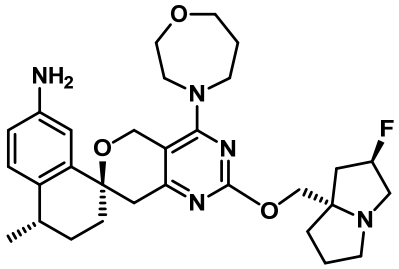
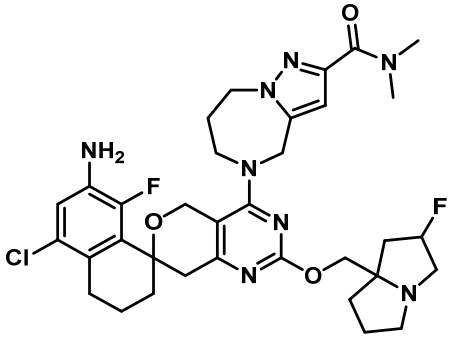
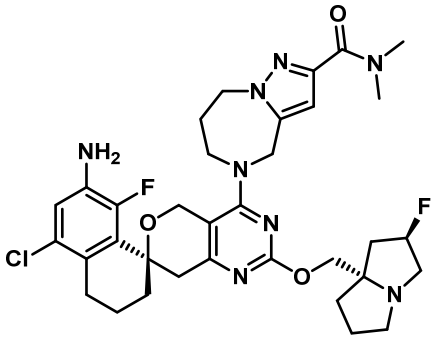
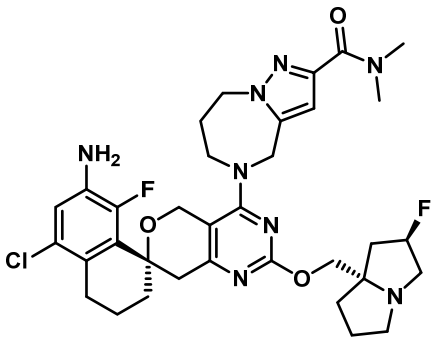
155	
155a	
156	
156a	
157	

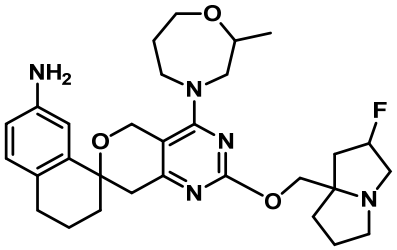
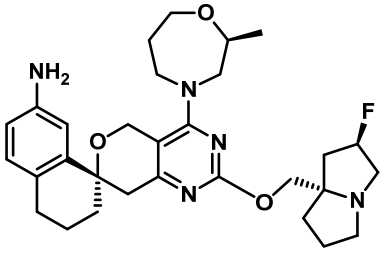
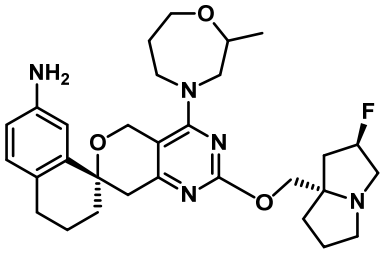
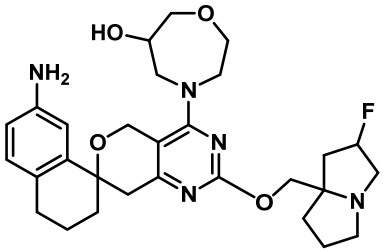
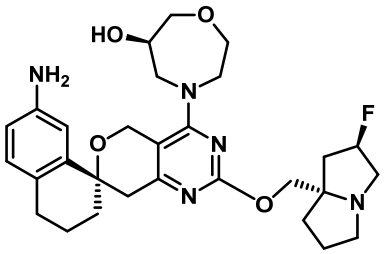
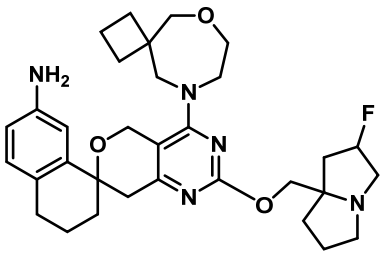
157a	
158	
158a	
158b	
158c	

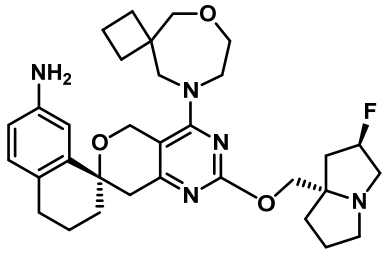
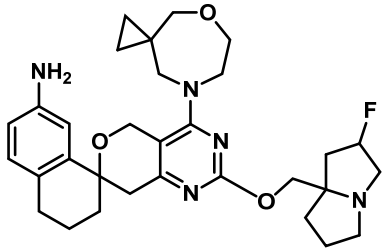
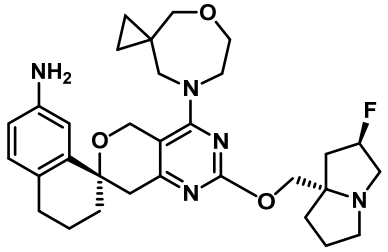
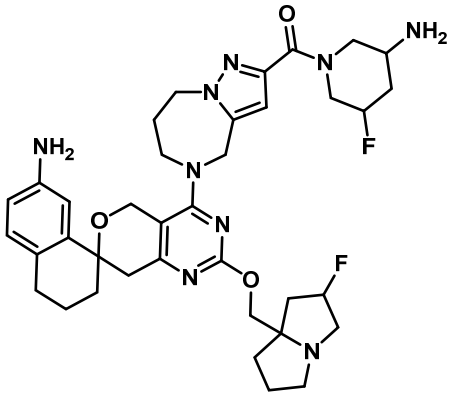
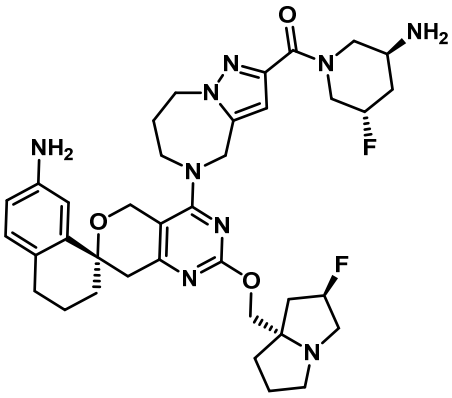
159	
159a	
160	
160a	

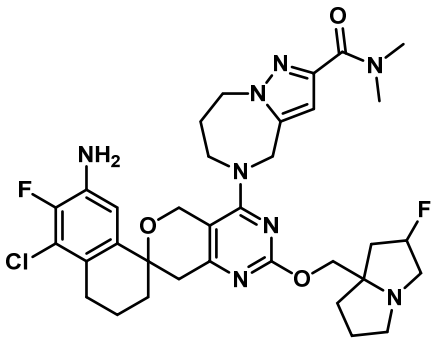
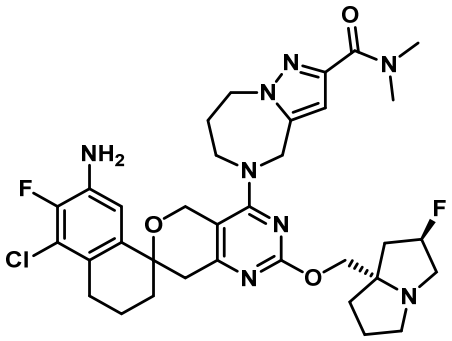
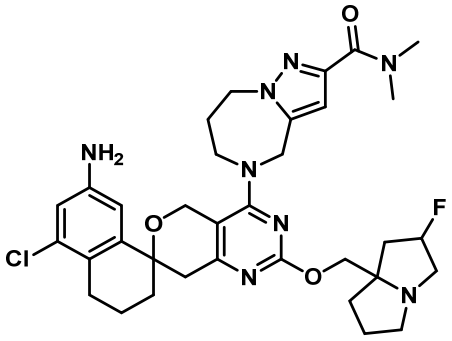
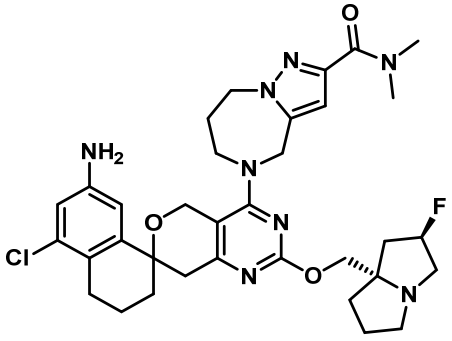
161	
161a	
161b	
161c	
162	

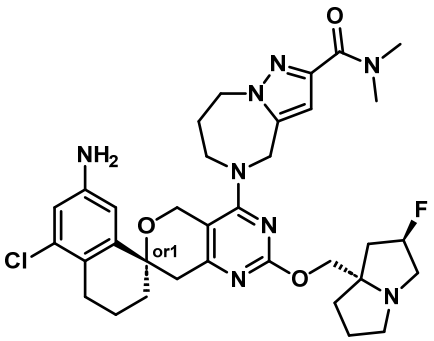
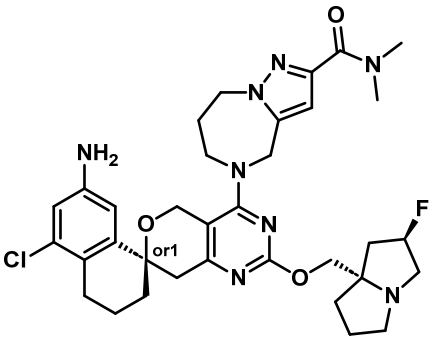
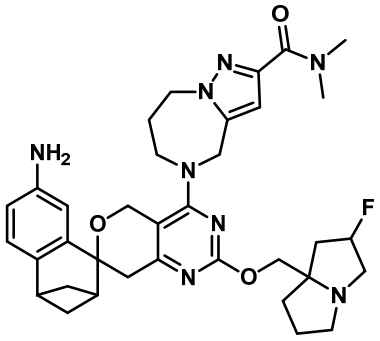
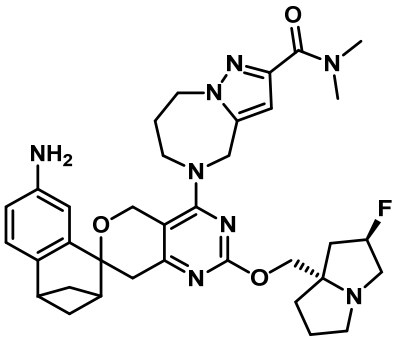
162a	
162b	
162c	
162d	
163	

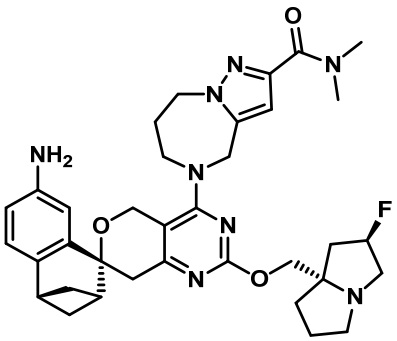
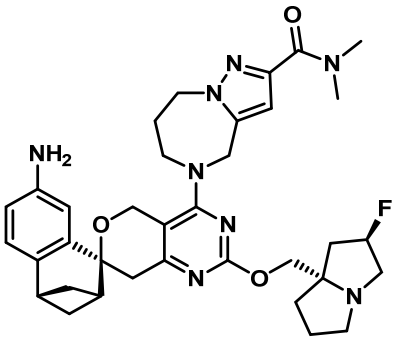
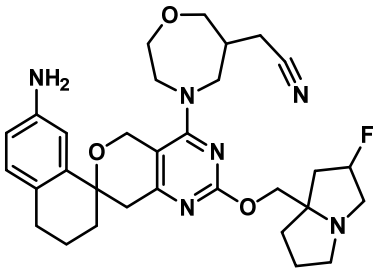
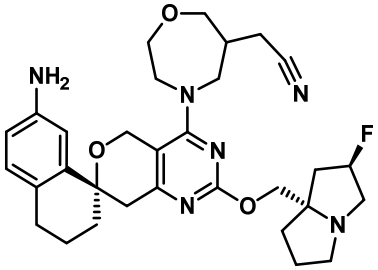
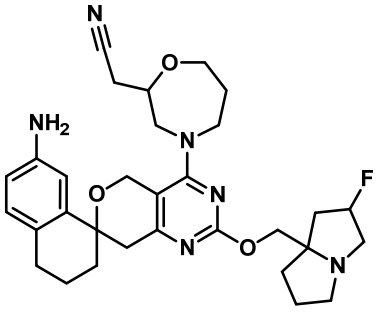
163a	
163b	
164	
164a	
164b	

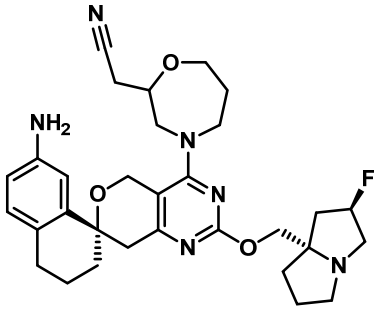
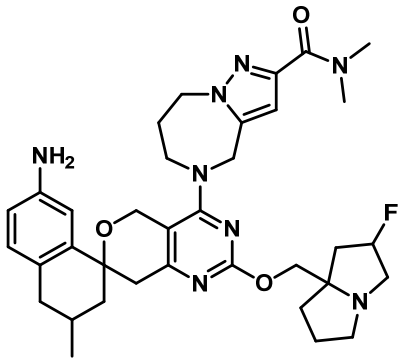
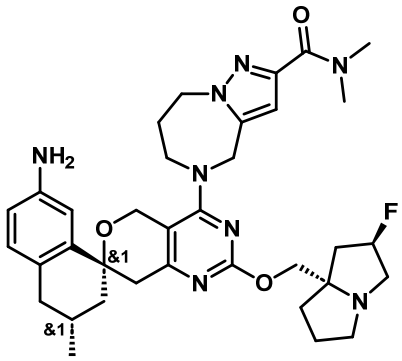
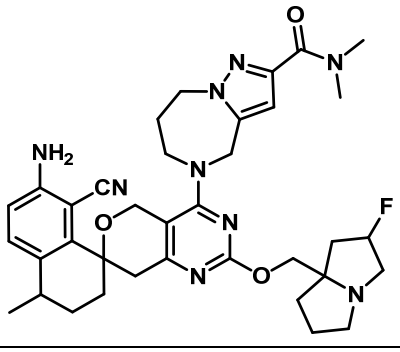
165	
165a	
165b	
166	
166a	
167	

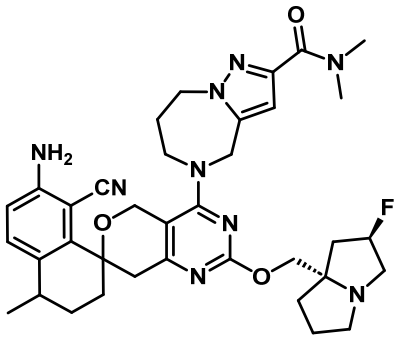
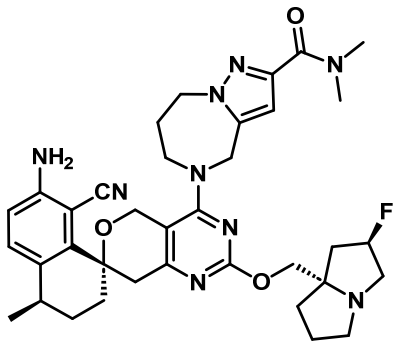
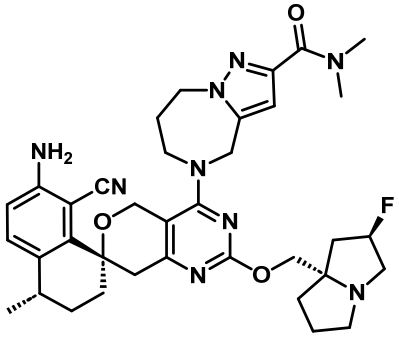
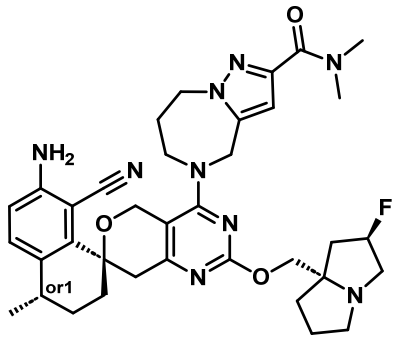
167a	
168	
168a	
169	
169a	

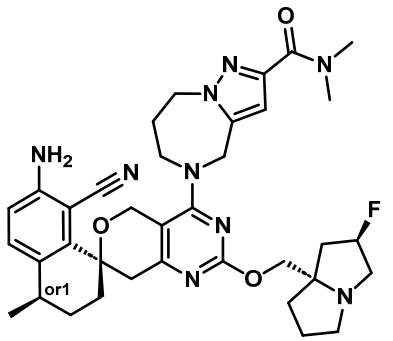
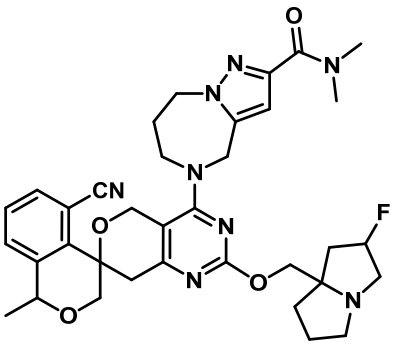
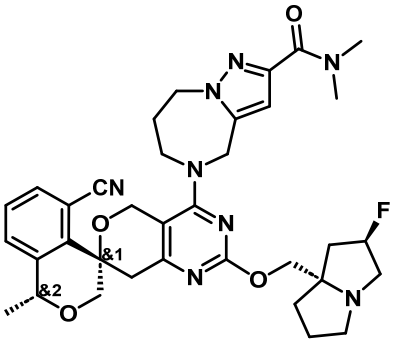
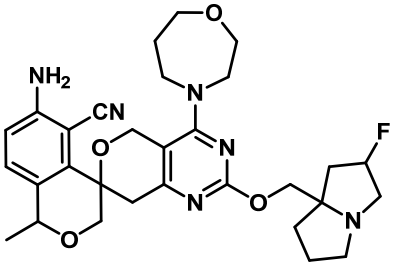
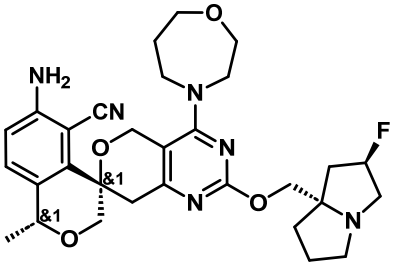
170	
170a	
171	
171a	

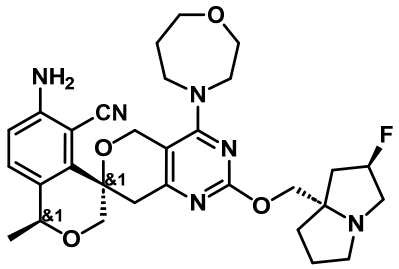
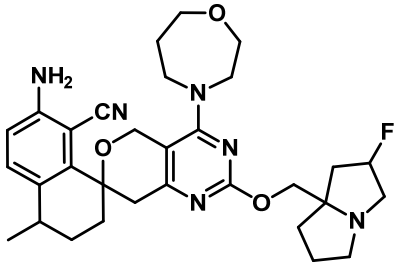
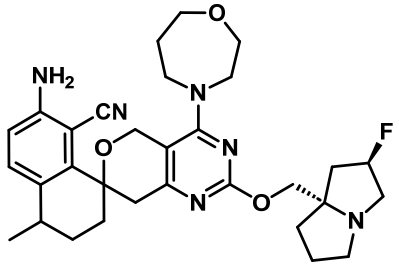
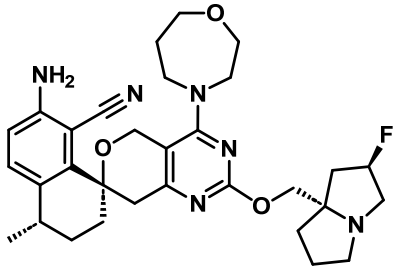
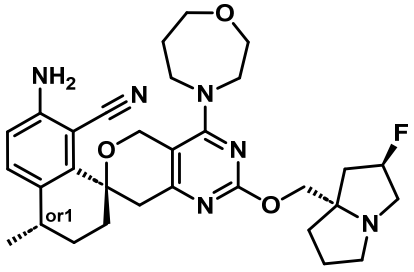
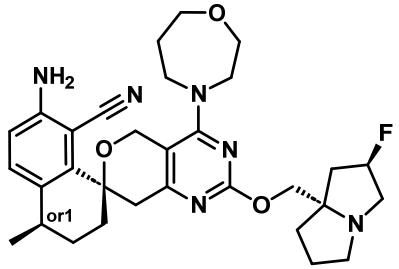
171b	
171c	
172	
172a	

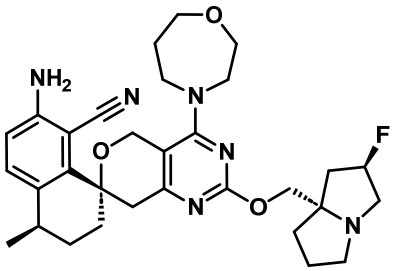
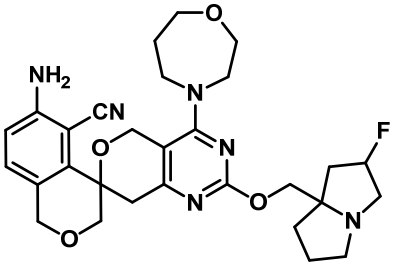
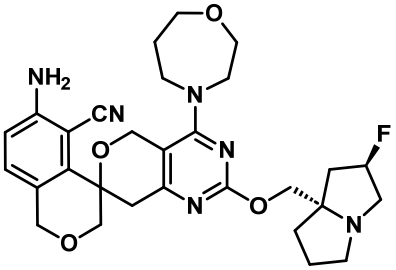
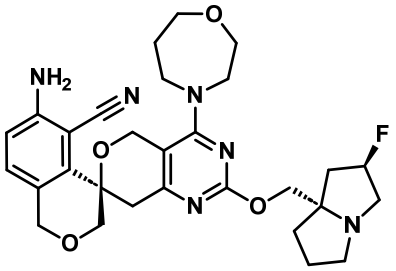
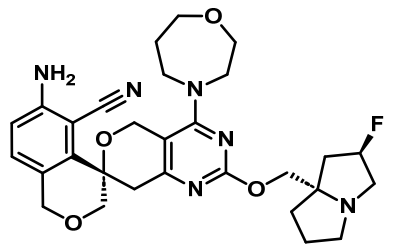
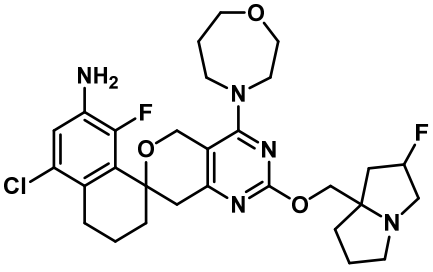
172b	
172c	
173	
173a	
174	

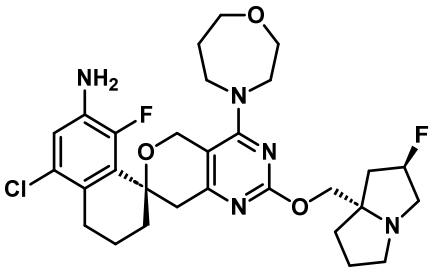
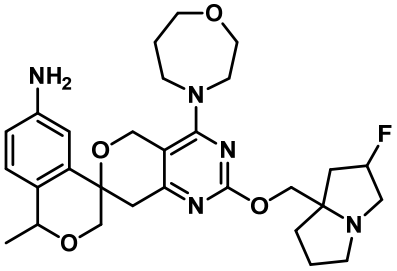
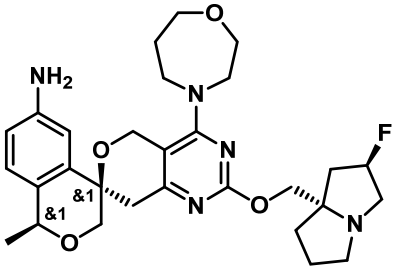
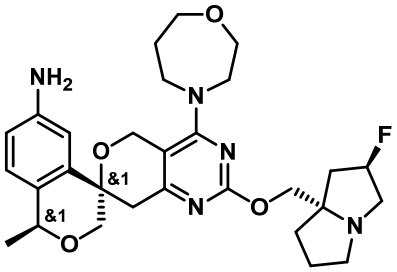
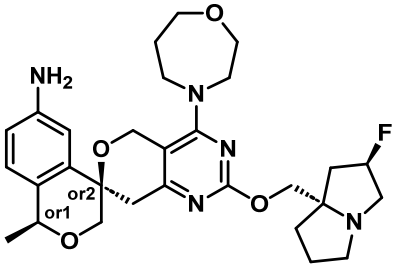
174a	
175	
175a	
176	

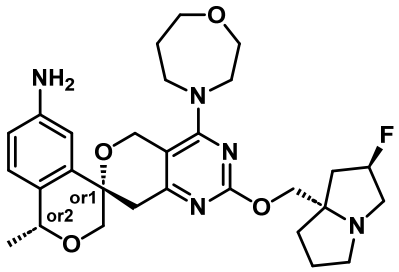
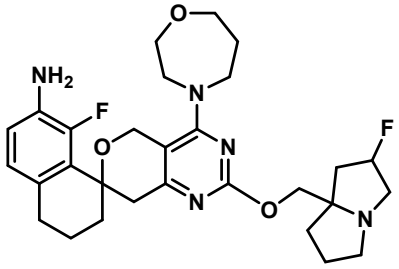
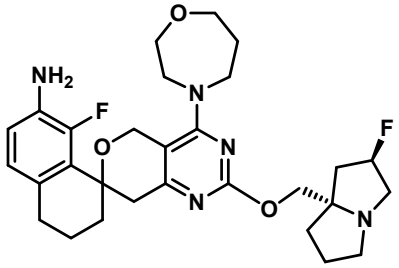
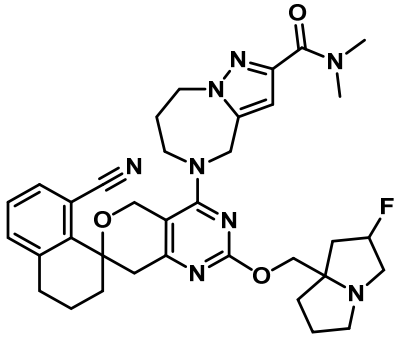
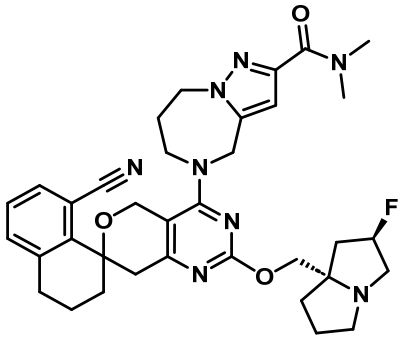
176a	
176b	
176c	
176d	

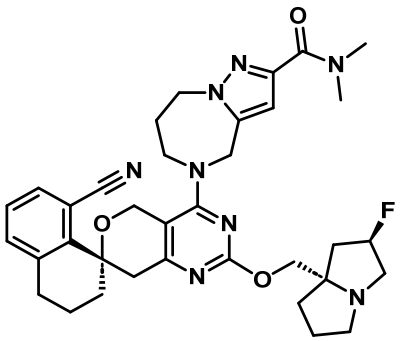
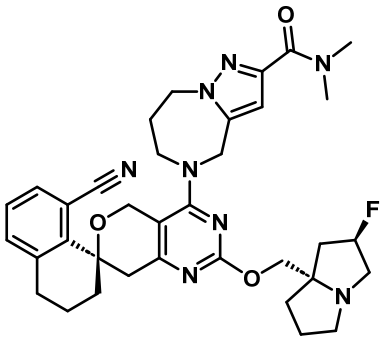
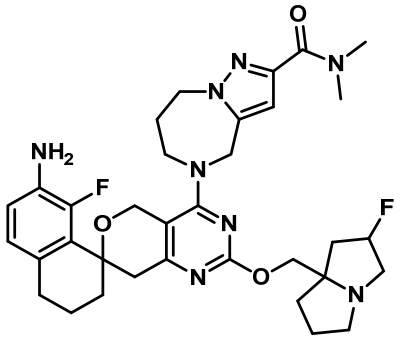
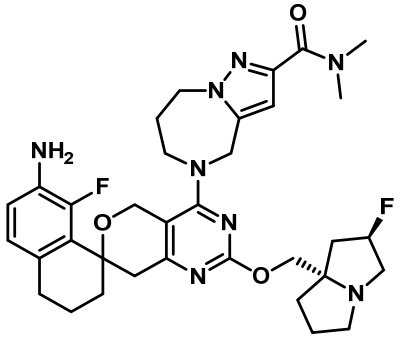
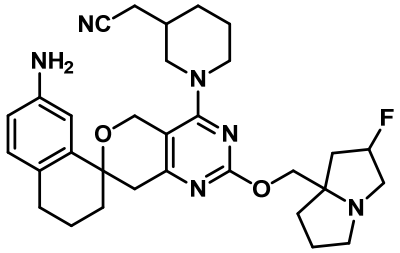
176e	
177	
177a	
178	
178a	

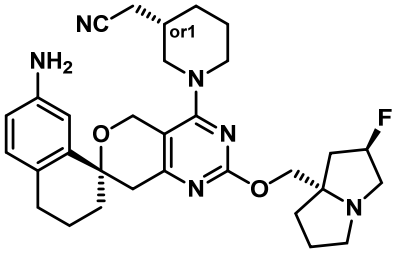
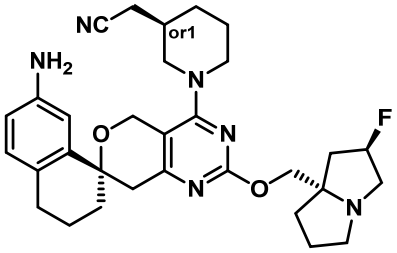
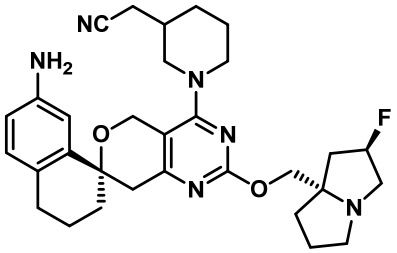
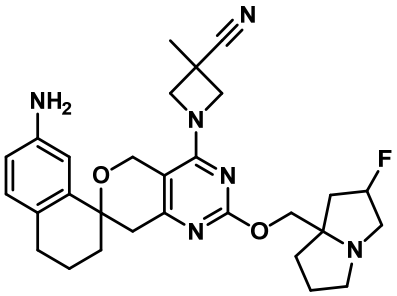
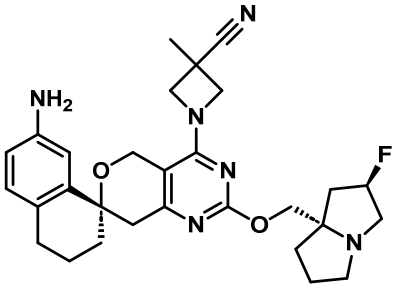
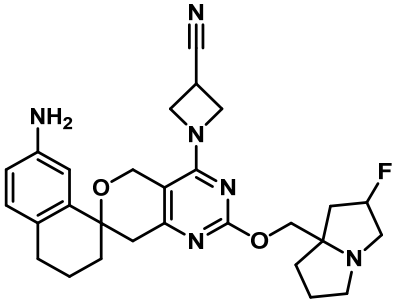
178b	
179	
179a	
179b	
179d	
179e	

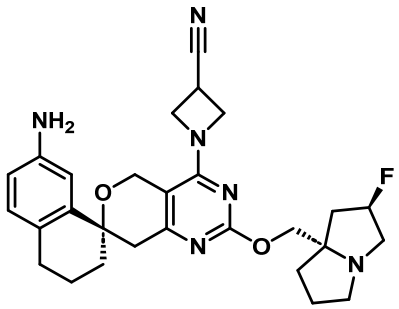
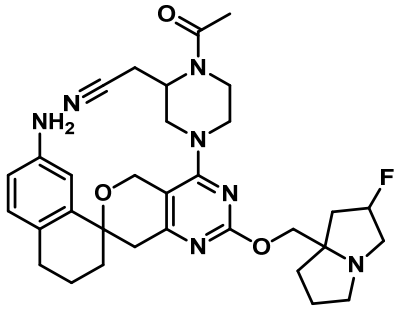
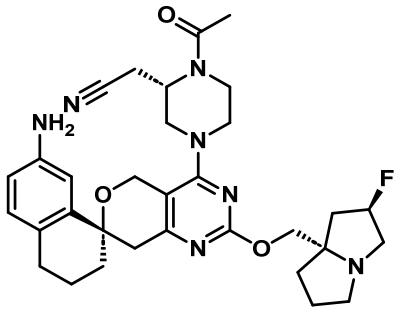
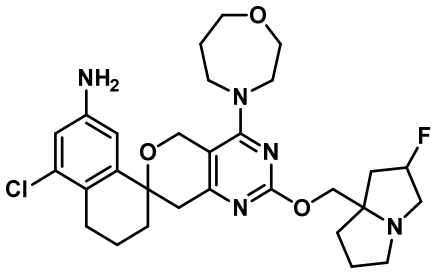
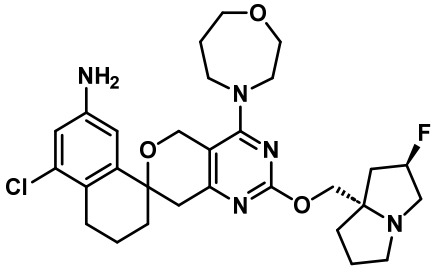
179f	
180	
180a	
180b	
180c	
181	

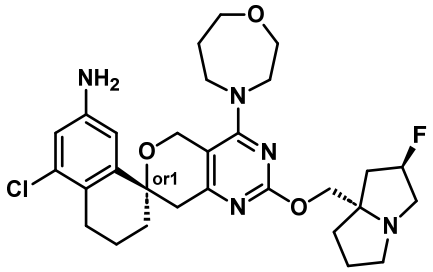
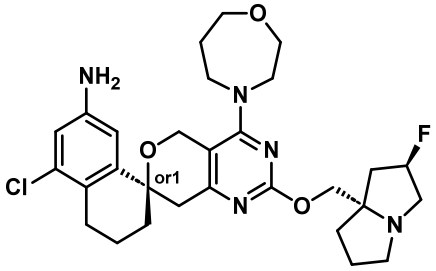
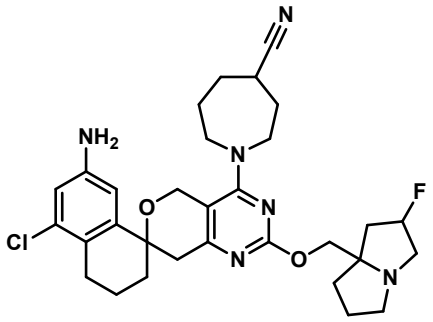
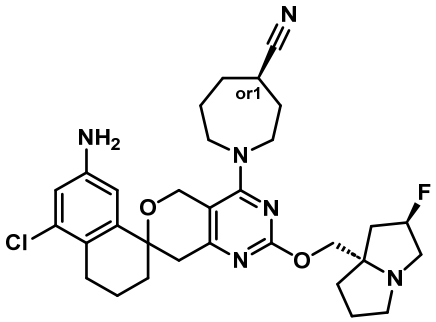
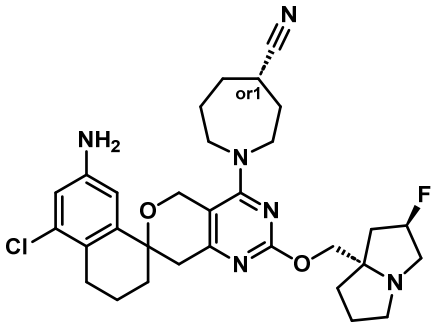
181a	
182	
182a	
182b	
182c	

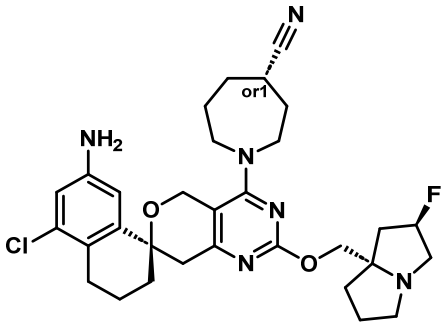
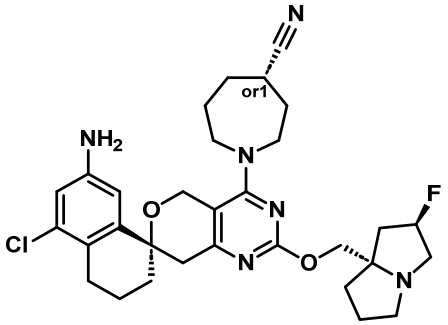
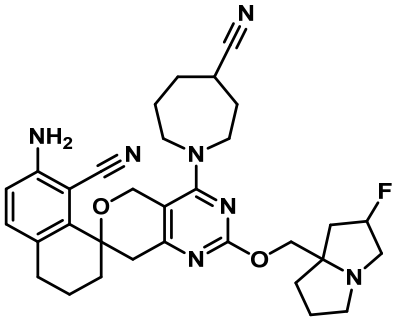
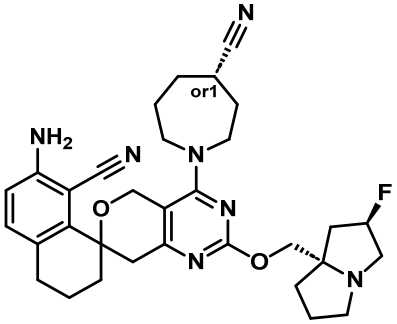
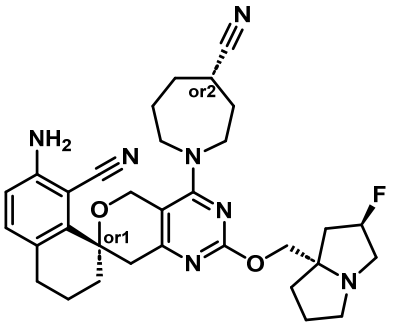
182d	
183	
183a	
184	
184a	

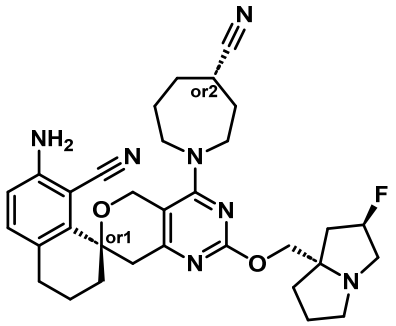
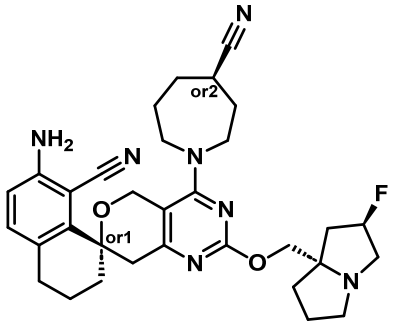
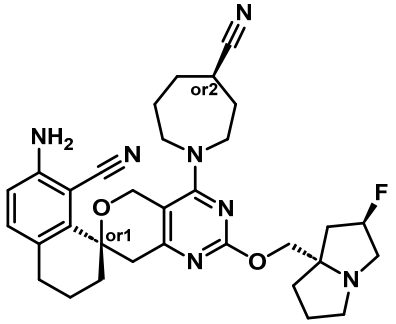
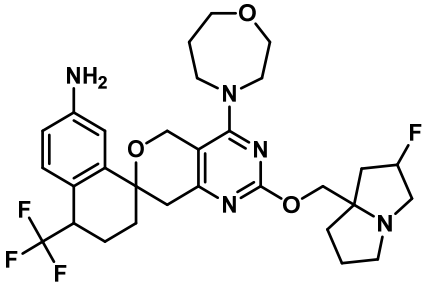
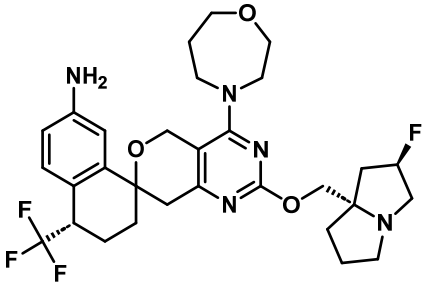
184b	
184c	
185	
185a	
186	

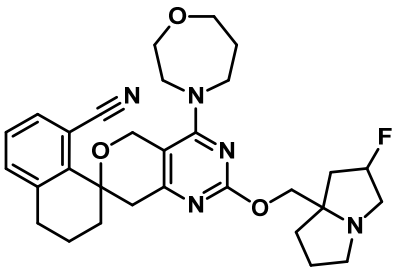
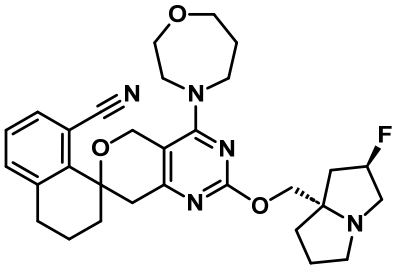
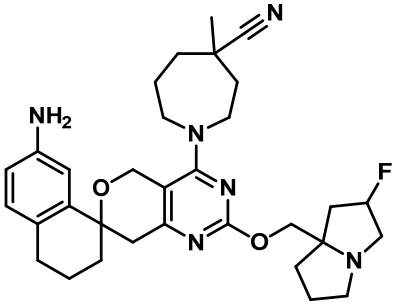
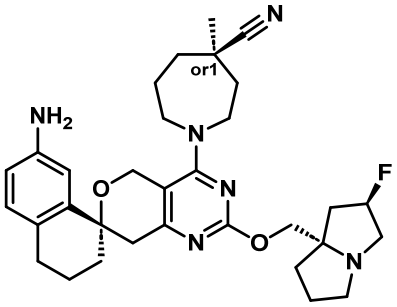
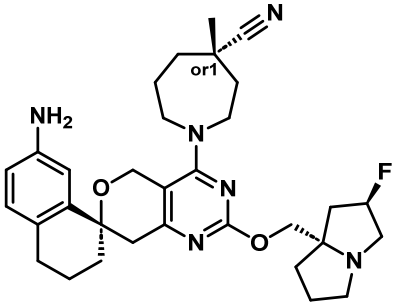
186a	
186b	
186c	
187	
187a	
188	

188a	
189	
189a	
190	
190a	

190b	
190c	
191	
191a	
191b	

191c	
191d	
192	
192a	
192b	

192c	
192d	
192e	
193	
193a	

194	
194a	
195	
195a	
195b	

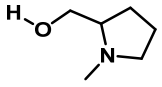
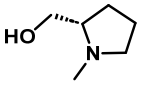
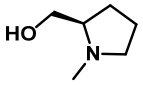
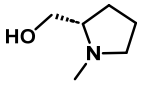
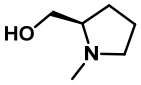
Nota 1: En algunos compuestos como se presentó en la solicitud provisional de los Estados Unidos con número de

serie 63/515.290 (por ejemplo, los **compuestos núms. 143a**, **143b**, **149b** y **149c**), un centro estereogénico se denotó previamente con un "*****," este centro estereogénico se resolvió, pero no se asignó su configuración absoluta. En la presente, las estructuras del compuesto se han rediseñado con notación estereoquímica mejorada. *Ver* **Nota 2**.

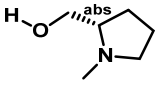
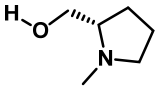
Nota 2:

En determinados compuestos de la **Tabla C1**, uno o más centros estereogénicos se denotan con la "notación estereoquímica mejorada V3000" (*ver*: support.collaborativedrug.com/hc/en-us/articles/360020872171-Advanced-Stereochemistry-Registration-Atropisomers-Mixtures-Unknowns-y-Non-Tetrahedral-Chirality, con fecha de acceso el 23 de diciembre de 2022 y Accelrys Chemical Representation Guide, Accelrys Software Inc., 2014, cada uno de los cuales se incorpora como referencia en la presente en su totalidad). Mediante el uso de esta notación estereoquímica, determinados centros estereogénicos se denotan con "*abs*", "*&x*", o "*orx*", en donde x es un número entero (por ejemplo, 1 o 2). Para evitar dudas, las notaciones estereoquímicas en la **Tabla C1** tienen el siguiente significado:

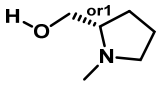
Cuando una estructura no contiene ningún enlace en forma de cuña o con líneas discontinuas (es decir, cada centro estereogénico no está definido), entonces cada centro estereogénico puede adoptar independientemente una

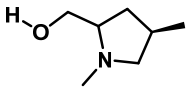
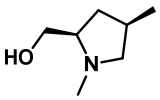
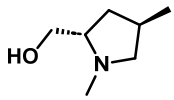
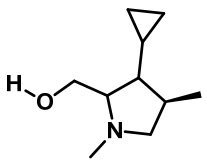
configuración estereoquímica (*R*), o (*S*). Para evitar dudas, tales estructuras también abarcan mezclas de estereoisómeros. Por ejemplo,  representa,  ,  o una mezcla de  y  .

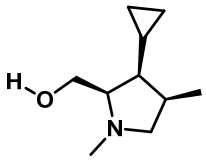
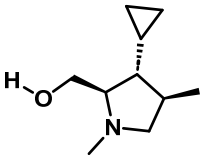
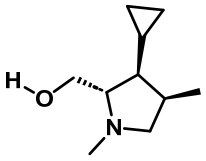
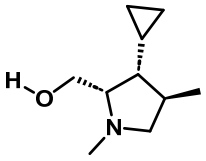
Cuando una estructura contiene un centro estereogénico o una pluralidad de centros estereogénicos que se representan con cuñas y líneas discontinuas (es decir, se define uno o más centros estereogénicos), se usan las siguientes notaciones:

(1) Cuando un centro estereogénico definido se denota con "*abs*" o cuando el centro estereogénico definido no se denota con una notación estereoquímica mejorada (por ejemplo, "*abs*", "*&x*", u "*orx*"), el centro estereogénico definido tiene la configuración absoluta como se representa por la fórmula estructural. Por ejemplo, ambas estructuras  y  se refieren a (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol.

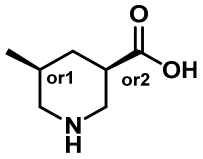
(2) Cuando un centro estereogénico definido se denota con "*orx*" en una fórmula estructural, el centro estereogénico definido se ha

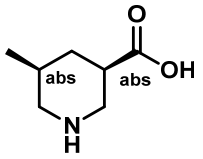
resuelto pero no se ha determinado la configuración en el centro estereogénico definido. Por ejemplo, la estructura  se refiere a un estereoisómero seleccionado del grupo que consiste en (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol y (*R*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol.

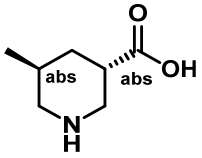
(3) Cuando un centro estereogénico no está definido (es decir, no hay enlaces en forma de cuña o líneas discontinuas unidos al centro estereogénico no definido) en una fórmula estructural que tiene al menos un centro estereogénico definido (es decir, que tiene un enlace en forma de cuña y/o con líneas discontinuas unido al menos a un centro estereogénico definido), se representa una mezcla de estereoisómeros que difieren en el centro estereogénico no definido. Por ejemplo, la estructura  representa una mezcla de  y  . Como otro ejemplo, la estructura 

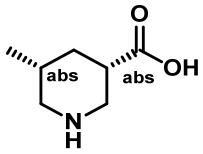
representa una mezcla de,  ,  ,  y  .

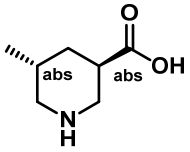
(4) Cuando dos o más centros estereogénicos definidos se denotan con "*orx*" en una fórmula estructural, cada uno de estos centros estereogénicos definidos se ha resuelto pero no se han determinado las configuraciones en los centros estereogénicos definidos. Específicamente:

a. Para cualquier par de centros estereogénicos definidos denotados con "*orx*" en una fórmula estructural, cuando las partes numéricas en la notación son diferentes (por ejemplo, dos centros estereogénicos definidos denotados con "*or1*" y "*or2*" respectivamente), cada centro estereogénico definido debe interpretarse independientemente de acuerdo con "**(2)**" *supra*. Por ejemplo, la estructura  se refiere a un

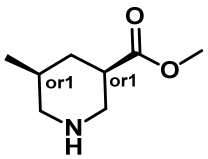
estereoisómero seleccionado del grupo que consiste en: 

, 

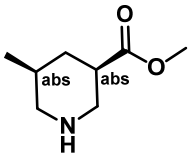
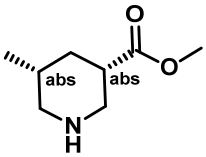
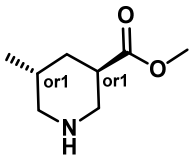
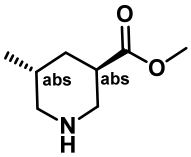
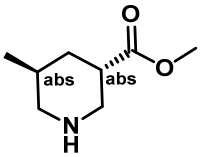
, 

y 

.

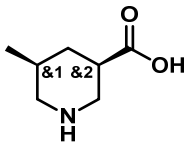
b. Para cualquier par de centros estereogénicos definidos denotados con "*orx*" en una fórmula estructural, cuando la parte numérica en la notación es idéntica (por ejemplo, dos centros estereogénicos definidos se denotan cada uno con "*or1*") la fórmula estructural se refiere a un estereoisómero que tiene la estereoquímica relativa en estos centros estereogénicos como se representa en la fórmula estructural, pero no se han determinado las configuraciones absolutas de estos centros estereogénicos. Por ejemplo, la estructura 

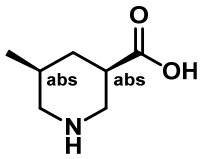
se refiere a uno de los dos estereoisómeros

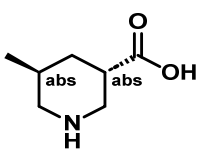
"*syn*":  o  . Como otro ejemplo, la estructura  se refiere a uno de los estereoisómeros "*anti*":  o  .

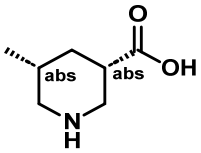
(5) Cuando dos o más centros estereogénicos definidos se denotan con "*&x*" en una fórmula estructural, la fórmula estructural se refiere a una mezcla de estereoisómeros que difieren en la configuración en los centros estereogénicos definidos. Específicamente:

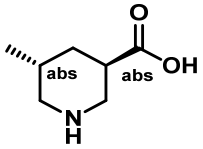
a. Para cualquier par de centros estereogénicos definidos denotados con "*&x*" en una fórmula estructural, cuando las partes numéricas en la notación son diferentes (por ejemplo, dos centros estereogénicos definidos denotados con "*&1*" y "*&2*", respectivamente), la fórmula estructural se refiere a una mezcla de estereoisómeros en estos dos centros estereogénicos definidos, en donde la

configuración en cada uno de los centros estereogénicos definidos puede variar independientemente entre sí. Por ejemplo, la estructura 

se refiere a una mezcla de cuatro estereoisómeros: 

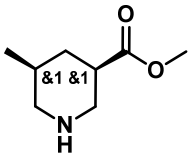
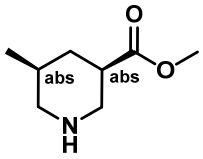
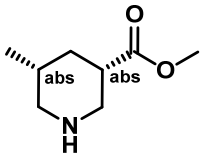
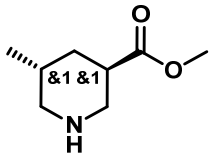
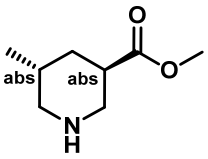
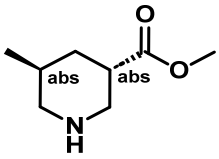
, 

, 

y 

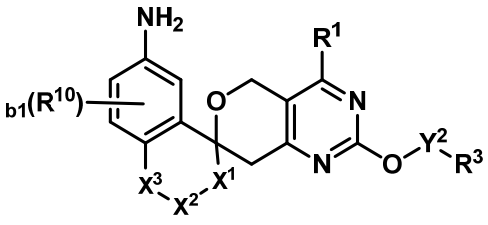
.

b. Para cualquier par de centros estereogénicos definidos denotados con "*&x*" en una fórmula estructural, cuando la parte numérica en la notación es idéntica (por ejemplo, dos centros estereogénicos definidos se denotan cada uno con "*&1*") la fórmula estructural se refiere a una mezcla de estereoisómeros en estos dos centros estereogénicos definidos, en donde las configuraciones relativas son como se representan en la fórmula estructural. Por

ejemplo, la estructura  se refiere a una mezcla de estereoisómeros "*sin*":  y  . Como otro ejemplo, la estructura  se refiere a una mezcla de estereoisómeros "*anti*":  y  .

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)) se seleccionan del grupo que consiste en compuestos representados en la **Tabla C1** de la solicitud provisional de los Estados Unidos con números de serie 63/426.950, presentada el 21 de noviembre de 2022; 63/456.235, presentada el 31 de marzo de 2023; 63/515.290, presentada el 24 de julio de 2023; 63/533.346, presentada el 17 de agosto de 2023; 63/535.006, presentada el 28 de agosto de 2023; 63/542.188, presentada el 3 de octubre de 2023; y 63/545.531, presentada el 24 de octubre de 2023, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)) son compuestos de fórmula (**II**):



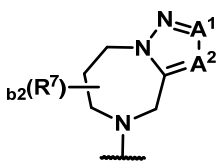
Fórmula (**II**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan

independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) -N$\mathbf{R^d R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) -N$\mathbf{R^d R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

(n) S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **-(L^b)$_b$-R^{b1}** y **-R^{b1}**, en donde: **b** es 1, 2 o 3;

cada **-L^b** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -S(O)$_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

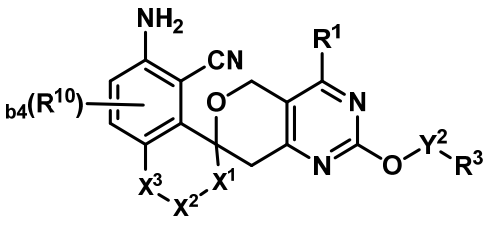
cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_2$-.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**II**) son compuestos de fórmula (**II-a**):



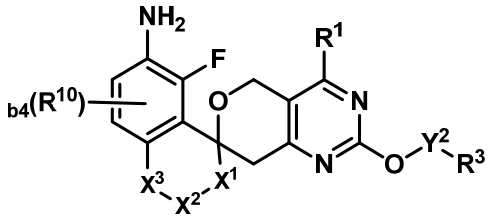
Fórmula (**II-a**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**II**) son compuestos de fórmula (**II-b**):



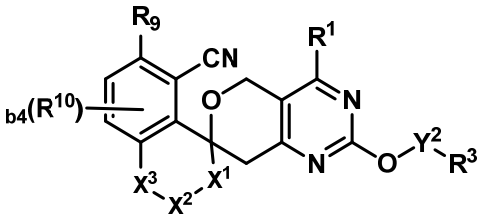
Fórmula (**II-b**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)) son compuestos de fórmula (**III**):



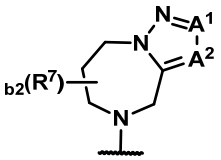
Fórmula (**III**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 **R**^{7};

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 **R**^{7} en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y **A**^{1} y **A**^{2} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C**R**^{7};

cada **R**^{7} se selecciona independientemente del grupo que consiste en **R**^{a} y **R**^{b};

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, -OH, y halo;

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^Y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que

los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde: **b** es 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, $-S(O)_{0-2}-$, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^dR^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O

haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

En algunas modalidades de fórmula (**III**), $\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: $N\mathbf{R^dR^e}$, -OH y halo. En algunas modalidades de fórmula (**III**), $\mathbf{R^9}$ es $N\mathbf{R^dR^e}$.

En algunas modalidades de fórmula (**III**), $\mathbf{R^9}$ es $-NH_2$; y cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)) o fórmula (**III**), $\mathbf{X^1}$ es CH_2 o $CH\mathbf{R^L}$.

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)) o fórmula (**III**), $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$

se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)) o fórmula (**III**), $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son ambos CH_2.

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)) o fórmula (**III**), al menos uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$. En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)) o fórmula (**III**), uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ (por ejemplo, $\mathbf{X^3}$) se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)) o fórmula (**III**), $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$, siempre y cuando 1-2 (por ejemplo, uno) de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea independientemente $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$.

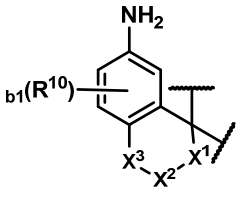
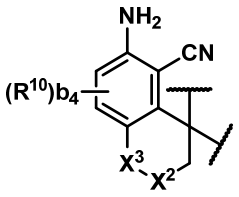
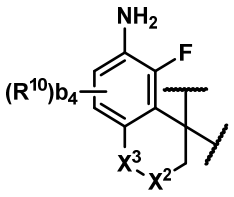
En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)) o fórmula (**III**), $\mathbf{X^1}$ es CH_2; $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$. En algunas modalidades, cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_3, CF_3, CHF_2, y CH_2F.

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)) o fórmula (**III**), uno de

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es -O-; y el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)) o fórmula (**III**), $\mathbf{X^2}$ es -O-; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$. En algunas modalidades, cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_3, CF_3, CHF_2, y CH_2F.

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)) o fórmula (**III**), cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_3, CF_3, CHF_2, y CH_2F.

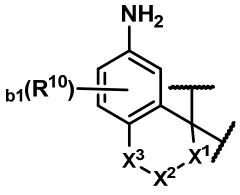
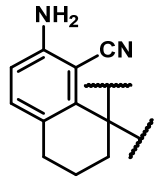
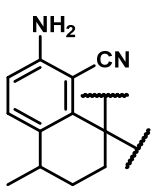
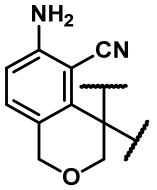
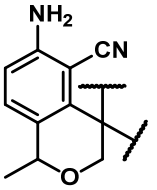
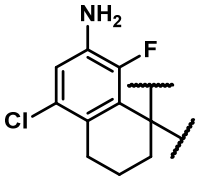
En algunas modalidades de fórmula (**II**), la  porción se selecciona del grupo que consiste en:  y,  en donde:

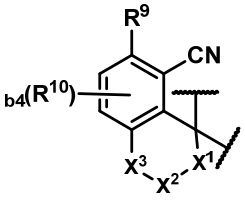
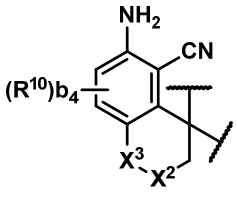
b4 es 0 o 1;

$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de fórmula (**II**), la  porción se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  y  .

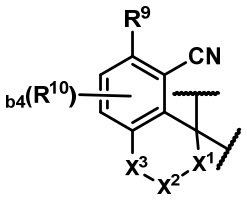
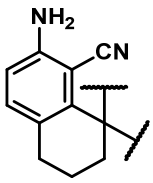
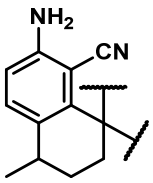
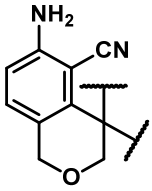
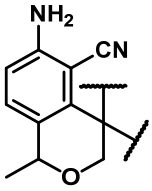
En algunas modalidades de fórmula (**III**), la porción  es  , en donde:

b4 es 0 o 1;

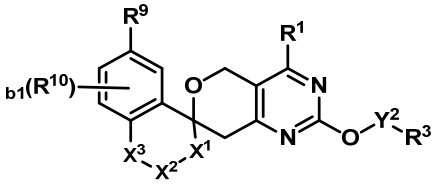
$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Por ejemplo, la  porción puede ser:  ,  ,  o  .

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)) son compuestos de fórmula (**IV**):



Fórmula (**IV**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando al menos uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

además, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$ y halo;

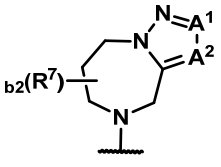
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan

independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C**R**^{7};

cada **R**^{7} se selecciona independientemente del grupo que consiste en **R**^{a} y **R**^{b};

Y^{2} es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 **R**^{y};

cada **R**^{y} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de **R**^{y} en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

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

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: **R**^{a} y **R**^{b}; y

(b) -N**R**^{d}**R**^{e};

cada **R**^{a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

(n) S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **-(L^b)$_b$-R^{b1}** y **-R^{b1}**, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -S(O)$_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10},

heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

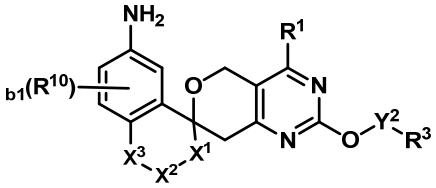
cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi

C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

En algunas modalidades de fórmula (**IV**), $\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: OH, $N\mathbf{R^dR^e}$, y halo. Por ejemplo, $\mathbf{R^9}$ puede ser $N\mathbf{R^dR^e}$.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**IV**) son compuestos de fórmula (**IV-a**):

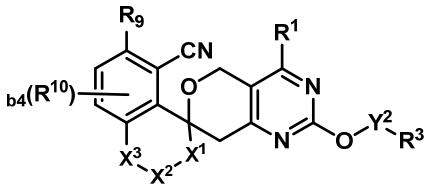


Fórmula (**IV-a**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**IV**) son compuestos de fórmula (**IV-b**):



Fórmula (**IV-b**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

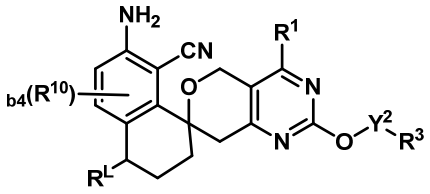
En algunas modalidades de fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), o (**IV-b**)), $\mathbf{X^1}$ es CH_2.

En algunas modalidades de fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), o (**IV-b**)), $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

En algunas modalidades de fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), o (**IV-b**)), $\mathbf{X^2}$ es -O-; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

En algunas modalidades de fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), o (**IV-b**)), cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_3, CF_3, CHF_2, y CH_2F.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**IV**) son compuestos de fórmula (**IV-c**):



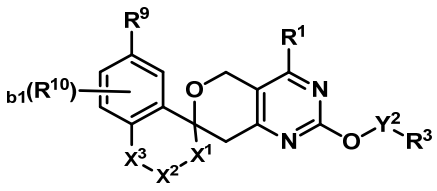
Fórmula (**IV-c**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)) son compuestos de fórmula (**V**):



Fórmula (**V**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando 2-3 de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sean independientemente $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6}; y

cada $\mathbf{R^L}$ adicional se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

b1 es 0, 1 o 2;

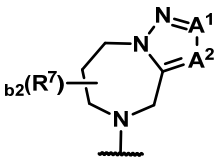
$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$ y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-NR^dR^e$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(R^f)_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 R^c;

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-(L^b)_b-R^{b1}$ y $-R^{b1}$, en donde: **b** es 1, 2 o 3;

cada $-L^b$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, $-S(O)_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada R^{b1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 R^g;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

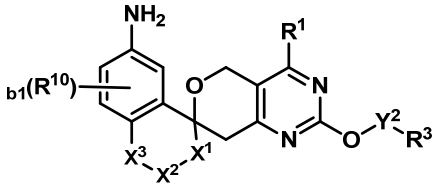
cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y $-N(\text{alquilo } C_{1-3})_{2-}$.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**V**) son compuestos de fórmula (**V-a**):

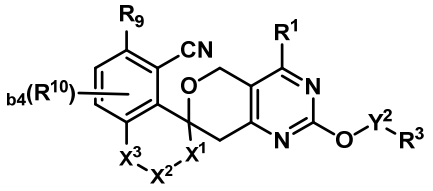


Fórmula (**V-a**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**V**) son compuestos de fórmula (**V-b**):



Fórmula (**V-b**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

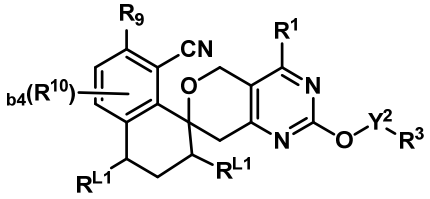
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**)), $\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$ (por ejemplo, $-CH_2-$).

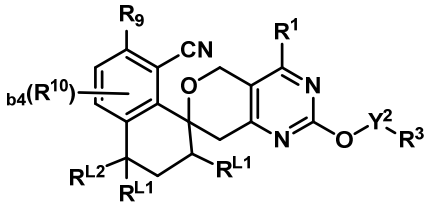
En algunas modalidades de fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**)), $\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$, en donde el par de $\mathbf{R^L}$ en diferentes átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}.

En algunas modalidades de fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**)), $\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; y $\mathbf{X^3}$ es $C(\mathbf{R^L})_2$, en donde el par de $\mathbf{R^L}$ en diferentes átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}, y el $\mathbf{R^L}$ restante es alquilo C_{1-2} sustituido opcionalmente con 1-3 F.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**V**) son compuestos de fórmula (**V-c**) o fórmula (**V-d**):



Fórmula (**V-c**)



Fórmula (**V-d**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

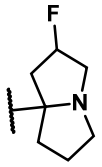
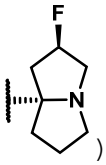
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

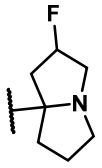
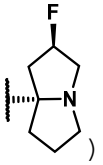
el par de $\mathbf{R^{L1}}$ tomado junto con el átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}, y

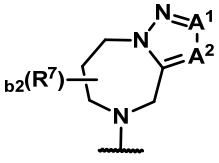
$\mathbf{R^{L2}}$ es alquilo C_{1-2} sustituido opcionalmente con 1-3 F.

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)), fórmula (**III**), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), o (**IV-c**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), (**V-b**), (**V-c**), o (**V-d**)), $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

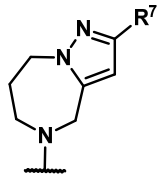
En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)), fórmula (**III**), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), o (**IV-c**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), (**V-b**), (**V-c**), o

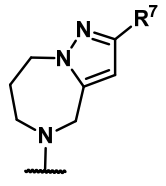
(**V-d**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**)), **R**^{3} es  (por ejemplo, ).

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)), fórmula (**III**), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), o (**IV-c**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), (**V-b**), (**V-c**), o (**V-d**)), **Y**^{2} es CH_2; y **R**^{3} es  (por ejemplo, ).

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)), fórmula (**III**), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), o (**IV-c**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), (**V-b**), (**V-c**), o (**V-d**)), **R**^{1} es  , en donde **b2** es 0, 1 o 2, y **A**^{1} y **A**^{2} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C**R**^{7}.

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)), fórmula (**III**), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), o (**IV-c**)), o

fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), (**V-b**), (**V-c**), o (**V-d**)), $\mathbf{R^1}$ es  .

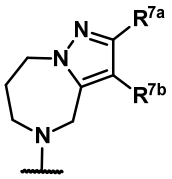
En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)), fórmula (**III**), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), o (**IV-c**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), (**V-b**), (**V-c**), o (**V-d**)), $\mathbf{R^1}$ es  ; y $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$.

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)), fórmula (**III**), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), o (**IV-c**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), (**V-b**), (**V-c**), o (**V-d**)), $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{g}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo. En algunas modalidades, $\mathbf{R^{7}}$ es C(=O)N($\mathbf{R^{f}}$)$_2$ en donde cada $\mathbf{R^{f}}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{h}}$. En algunas modalidades, $\mathbf{R^{7}}$ es $\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-2 $\mathbf{R^{g}}$.

En algunas modalidades de la fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)), fórmula (**III**), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), o (**IV-c**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), (**V-b**), (**V-c**), o (**V-d**)), $\mathbf{R^{1}}$ es 

, en donde $\mathbf{R^{7a}}$ y $\mathbf{R^{7b}}$ se seleccionan independientemente de $\mathbf{R^{7}}$.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^{7a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N($\mathbf{R^{f}}$)$_2$, C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$; y

$\mathbf{R^{7b}}$ es -halo, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^{7a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

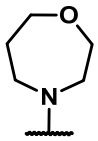
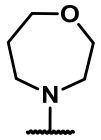
(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^{7a}}$ es $\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-2 $\mathbf{R^g}$.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^{7b}}$ es halo (por ejemplo, -Cl).

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)), fórmula (**III**), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), o (**IV-c**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), (**V-b**), (**V-c**), o (**V-d**)), $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 7-10 miembros (por ejemplo, 7) que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, un átomo de oxígeno del anillo, y no tiene heteroátomos

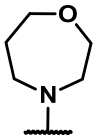
adicionales del anillo, en donde el heterociclilo de 7-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 **R**^{7}.

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)), fórmula (**III**), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), o (**IV-c**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), (**V-b**), (**V-c**), o (**V-d**)), **R**^{1} se sustituye  opcionalmente con 1-4 **R**^{7} en uno o más átomos de carbono del anillo. Por ejemplo, **R**^{1} puede ser  .

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)), fórmula (**III**), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), o (**IV-c**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), (**V-b**), (**V-c**), o (**V-d**)), cada **R**^{7} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R**^{c}, en donde:

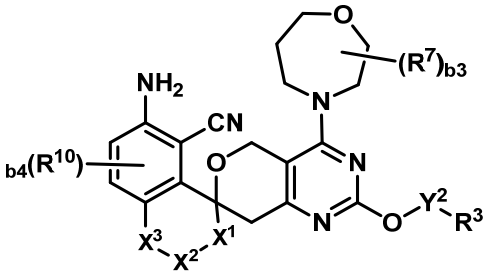
cada **R**^{c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

En algunas modalidades de la fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), o (**II-b**)), fórmula (**III**), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), o (**IV-c**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), (**V-b**), (**V-c**), o

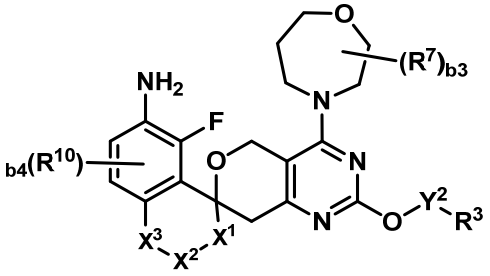
(**V-d**)), R^1 es  sustituido opcionalmente con 1-4 R^7 en uno o más átomos de carbono del anillo, en donde cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 R^c, en donde:

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**II**) son compuestos de fórmula (**II-a1**), o (**II-b1**):



Fórmula (**II-a1**)



Fórmula (**II-b1**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

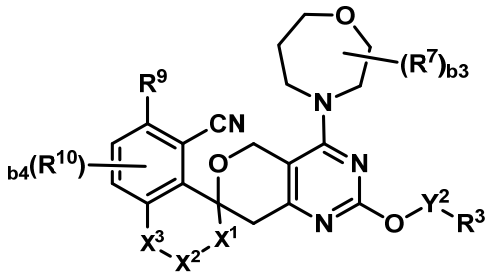
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2; y

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**III**) son compuestos del compuesto de fórmula (**III-1**):



Fórmula (**III-1**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

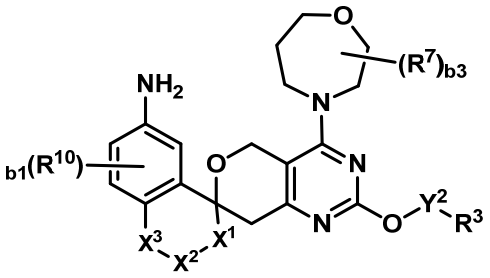
b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2; y

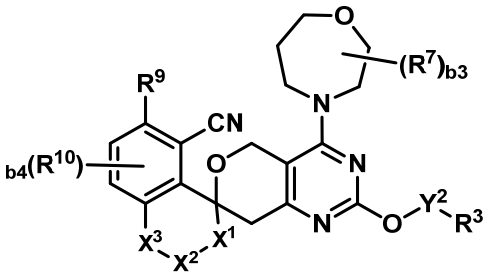
X^2 y **X^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$;.

En algunas modalidades de fórmula (**III-1**), **R^9** es NR^dR^e (por ejemplo, $-NH_2$).

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**IV**) son compuestos de fórmula (**IV-a1**), o (**IV-b1**):



Fórmula (**IV-a1**)



Fórmula (**IV-b1**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

b1 es 0, 1 o 2;

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c**;

b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2;

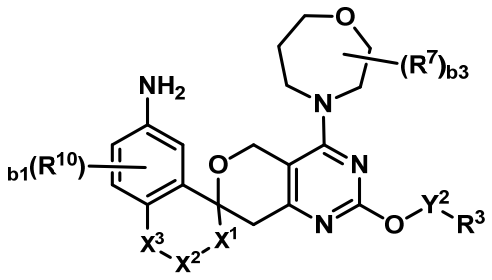
uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$; y

el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es CH_2 u O.

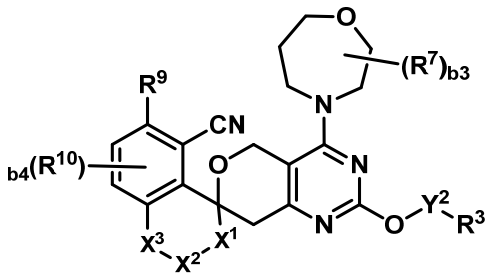
En algunas modalidades de fórmula (**IV-a1**), o (**IV-b1**), $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

En algunas modalidades de fórmula (**IV-a1**), o (**IV-b1**), $\mathbf{R^9}$ es $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$ (por ejemplo, $-NH_2$).

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**V**) son compuestos de fórmula (**V-a1**), o (**V-b1**):



Fórmula (**V-a1**)



Fórmula (**V-b1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

b1 es 0, 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$, en donde:

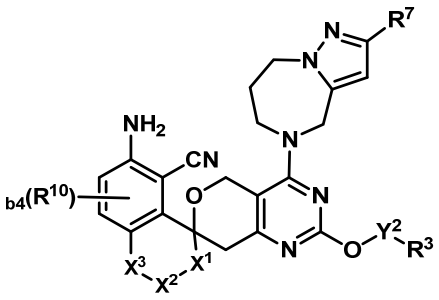
un par de $\mathbf{R^L}$ en diferentes átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}; y

el $\mathbf{R^L}$ restante, si está presente, es alquilo C_{1-2} sustituido opcionalmente con 1-3 F.

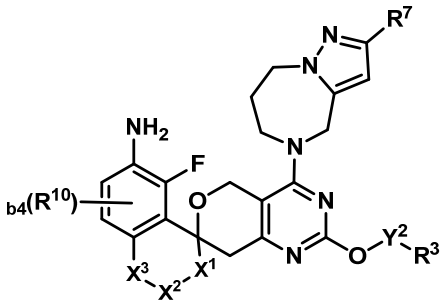
En algunas modalidades de fórmula (**II-a1**), (**II-b1**), (**III-1**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**V-a1**), o (**V-b1**), **b3** es 0.

En algunas modalidades de fórmula (**II-a1**), (**II-b1**), (**III-1**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**V-a1**), o (**V-b1**), **b3** es 1 o 2; y cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$, en donde cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**II**) son compuestos de fórmula (**II-a2**), o (**II-b2**):



Fórmula (**II-a2**)



Fórmula (**II-b2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

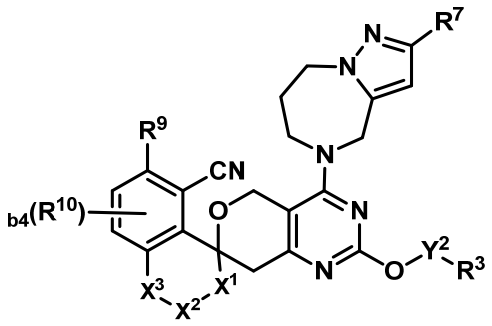
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $C(O)N$(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y $C(O)\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2; y

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**III**) son compuestos de fórmula (**III-2**):



Fórmula (**III-2**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

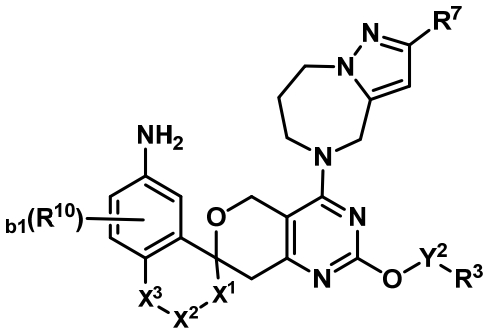
$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $C(O)N$(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y $C(O)\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2; y

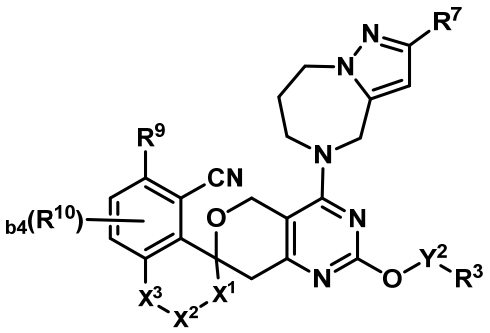
$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

En algunas modalidades de fórmula (**III-2**) $\mathbf{R^9}$ es $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$ (por ejemplo, $-NH_2$).

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**IV**) son compuestos del compuesto de fórmula (**IV-a2**), o (**IV-b2**):



Fórmula (**IV-a2**)



Fórmula (**IV-b2**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

b1 es 0, 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, C(O)N(alquilo C$_{1-3}$)$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$;

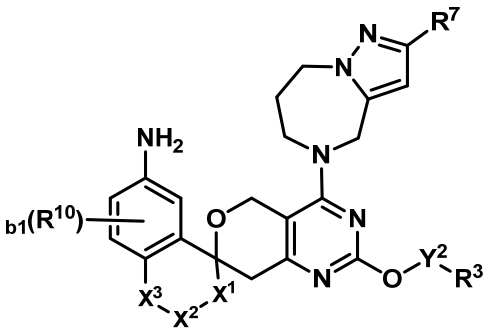
$\mathbf{X^1}$ es CH_2;

uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH$\mathbf{R^L}$ y C($\mathbf{R^L}$)$_2$; y

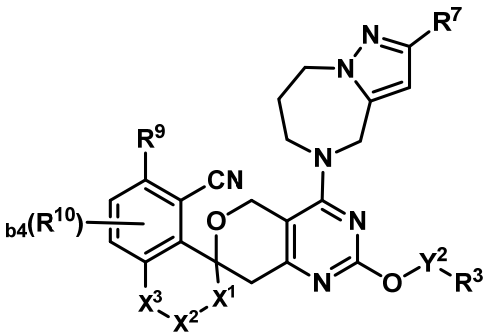
el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es CH_2 u O.

En algunas modalidades de fórmula (**IV-a2**), o (**IV-b2**), $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es CH$\mathbf{R^L}$.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**V**) son compuestos de fórmula (**V-a2**), o (**V-b2**):



Fórmula (**V-a2**)



Fórmula (**V-b2**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

b1 es 0, 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$, $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y $C(O)\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$, en donde:

un par de $\mathbf{R^L}$ en diferentes átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}; y

el $\mathbf{R^L}$ restante, si está presente, es alquilo C_{1-2} sustituido opcionalmente con 1-3 F.

En algunas modalidades de fórmula (**II-a2**), (**II-b2**), (**III-2**), (**IV-a2**), (**IV-b2**), (**V-a2**), o (**V-b2**), $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$ o $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo

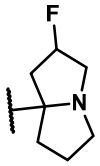
de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

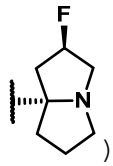
(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

En algunas modalidades de fórmula (**II-a2**), (**II-b2**), (**III-2**), (**IV-a2**), (**IV-b2**), (**V-a2**), o (**V-b2**), $\mathbf{R^7}$ es $\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-2 $\mathbf{R^g}$.

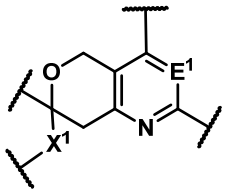
En algunas modalidades de fórmula (**II-a1**), (**II-b1**), (**III-1**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**V-a1**), (**V-b1**), (**II-a2**), (**II-b2**), (**III-2**), (**IV-a2**), (**IV-b2**), (**V-a2**), o (**V-b2**), $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo adicional del anillo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

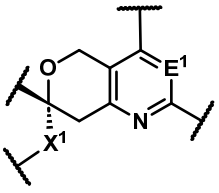
En algunas modalidades de fórmula (**II-a1**), (**II-b1**), (**III-1**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**V-a1**), (**V-b1**), (**II-a2**), (**II-

b2), (**III-2**), (**IV-a2**), (**IV-b2**), (**V-a2**), o (**V-b2**), R^3 es 

(por ejemplo, 

). En algunas modalidades, Y^2 es CH_2.

En algunas modalidades de fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), la 

porción es 

.

En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**II**) se selecciona del grupo que consiste en Compuestos núms. **139**, **139a**, **139b**, **139c**, **158**, **158a**, **158b**, **158c**, **160**, **160a**, **161**, **161a**, **161b**, **161c**, **164**, **164a**, **164b**, **170**, **170a**, **171**, **171a**, **171b**, **171c**, **176**, **176a**, **176b**, **176c**, **176d**, **176e**, **178**, **178a**, **178b**, **179**, **179a**, **179b**, **179d**, **179e**, **179f**, **180**, **180a**, **180b**, **180c**, **181**, **181a**, **183**, **183a**, **185**, **185a**, **190**, **190a**, **190b**, **190c**,

191, **191a**, **191b**, **191c**, **191d**, **192**, **192a**, **192b**, **192c**, **192d**, y **192e**, como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**II**) puede seleccionarse del grupo que consiste en los compuestos núms. **139**, **139a**, **139b**, **139c**, **158**, **158a**, **158b**, **158c**, **160**, **160a**, **161**, **161a**, **164**, **164a**, **164b**, **170**, **170a**, **171**, **171a**, **176**, **176a**, **176b**, **176c**, **176d**, **178**, **178a**, **178b**, **179**, **179a**, **180**, **180a**, **181**, y **181a** como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

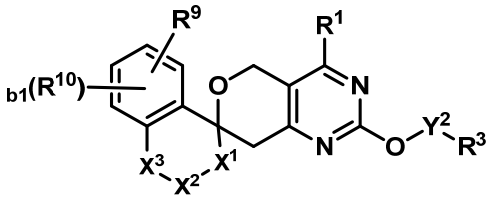
En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**III**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **158**, **158a**, **158b**, **158c**, **161**, **161a**, **161b**, **161c**, **176**, **176a**, **176b**, **176c**, **176d**, **176e**, **177**, **177a**, **178**, **178a**, **178b**, **179**, **179a**, **179b**, **179d**, **179e**, **179f**, **180**, **180a**, **180b**, **180c**, **184**, **184b**, **184c**, **192**, **192a**, **192b**, **192c**, **192d**, **192e**, **194**, y **194a**, como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**III**) puede seleccionarse del grupo que consiste en los compuestos núms. **158**, **158a**, **158b**, **158c**, **161**, **161a**, **176**, **176a**, **176b**, **176c**, **176d**, **177**, **177a**, **178**, **178a**, **178b**, **179**, **179a**, **180**, y **180a** como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**IV**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **124**, **124a**, **124b**, **124c**, **124d**, **124e**, **124f**, **125**, **125a**, **130**, **130a**, **130b**, **130c**, **131**, **131a**, **131b**, **133**, **133a**, **133b**,

133c, **134**, **134a**, **138**, **138a**, **148**, **148a**, **162**, **162a**, **162b**, **162c**, **162d**, **163**, **163a**, **163b**, **175**, **175a**, **176**, **176a**, **176b**, **176c**, **176d**, **176e**, **177**, **177a**, **178**, **178a**, **178b**, **179**, **179a**, **179b**, **179d**, **179e**, **179f**, **182**, **182a**, **182b**, **182c**, **182d**, **193**, y **193a**, como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**IV**) puede seleccionarse del grupo que consiste en los compuestos núms. **124**, **124a**, **124b**, **125**, **125a**, **130**, **130a**, **131**, **131a**, **133**, **133a**, **133b**, **134**, **134a**, **138**, **138a**, **148**, **148a**, **162**, **162a**, **163**, **163a**, **175**, y **175a** como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**V**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **172**, **172a**, **172b** y **172c** como se representa en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)) son compuestos de fórmula (**VI**):



Fórmula (**VI**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -CN, -(alquileno C_{1-3})-CN, o -(cicloalquileno C_{3-6})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$;

en donde cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, -OH, y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

Y^2 es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 **R^y**;

cada **R^y** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de **R^y** en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: **R^a** y **R^b**; y

(b) -N**R^d****R^e**;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) -N**R**^{d}**R**^{e};

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) C(=O)N(**R**^{f})$_2$;

(n) S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) S(O)$_{1-2}$N(**R**^{f})$_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 **R**^{c};

cada **R**^{b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **-(L**^{b}**)**$_b$**-R**^{b1} y **-R**^{b1}, en donde: **b** es 1, 2 o 3;

cada -**L**^{b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -S(O)$_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada **R**^{b1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 **R**^{g};

cada **R**^{c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi

C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), S(O)$_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -NH_2, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_2$-.

En algunas modalidades de fórmula (**VI**), $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -CN o -(alquileno C_{1-3})-CN en un átomo de carbono del anillo, en

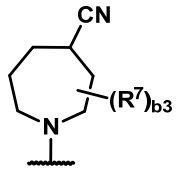
donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$.

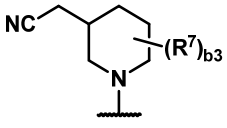
En algunas modalidades de fórmula (**VI**), $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 6-8 miembros sustituido con -CN o -(alquileno C_{1-3})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde:

el heterociclilo tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 átomo de oxígeno del anillo; y

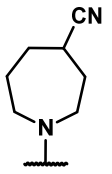
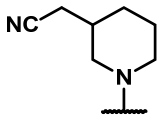
el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$.

En algunas modalidades de fórmula (**VI**), cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de fórmula (**VI**), $\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en: 

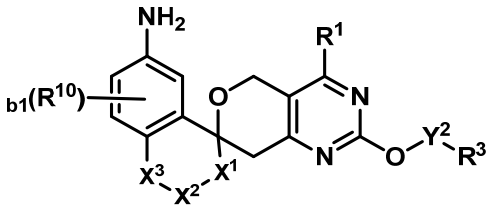
y, 

en donde **b3** es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (por ejemplo, alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 -F). En algunas modalidades, **b3** es 0.

Por ejemplo, R^1 puede ser  o  en la Fórmula (**VI**).

En algunas modalidades de fórmula (**VI**), R^9 es -NR^dR^e u OH (por ejemplo, -NH_2).

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**VI**) son compuestos de fórmula (**VI-a**):



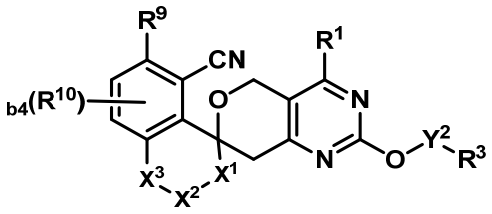
Fórmula (**VI-a**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 R^c.

En algunas modalidades de fórmula (**VI-a**), **b1** es 1 o 2.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**VI**) son compuestos de fórmula (**VI-b**):



Fórmula (**VI-b**)

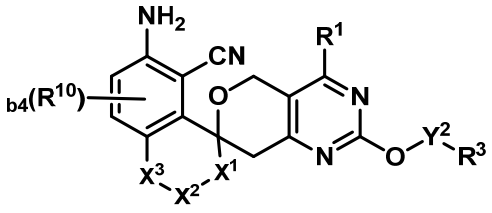
o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de fórmula (**VI-b**), $\mathbf{R^9}$ es $-N\mathbf{R^dR^e}$.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**VI**) son compuestos de fórmula (**VI-c**):



Fórmula (**VI-c**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), o (**VI-c**)), $\mathbf{X^1}$ es CH_2 o $CH\mathbf{R^L}$.

En algunas modalidades de fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), o (**VI-c**)), $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

En algunas modalidades de fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), o (**VI-c**)), $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son CH_2.

En algunas modalidades de fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), o (**VI-c**)), al menos uno (por ejemplo, uno) de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

En algunas modalidades de fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), o (**VI-c**)), $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$, siempre y cuando 1-2 de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea independientemente $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$.

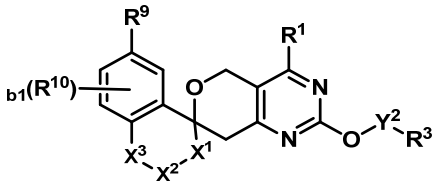
En algunas modalidades de fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), o (**VI-c**)), $\mathbf{X^1}$ es CH_2; $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

En algunas modalidades de fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), o (**VI-c**)), $\mathbf{X^1}$ es CH_2; uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es -O-; y el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

En algunas modalidades de fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), o (**VI-c**)), $\mathbf{X^1}$ es CH_2; $\mathbf{X^2}$ es -O-; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

En algunas modalidades de fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), o (**VI-c**)), cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_3, CF_3, CHF_2, y CH_2F.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**VI**) son compuestos de fórmula (**VI-d**):



Fórmula (**VI-d**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

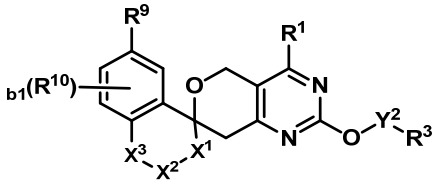
$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando al menos uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$; y

además, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**VI**) son compuestos de fórmula (**VI-e**):



Fórmula (**VI-e**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

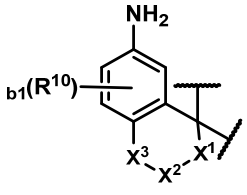
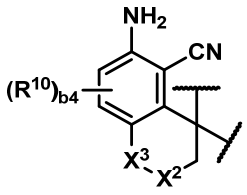
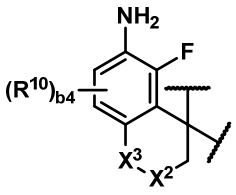
$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando 2-3 de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sean independientemente $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6}; y

cada $\mathbf{R^L}$ adicional se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de fórmula (**VI-d**), o (**VI-e**), $\mathbf{R^9}$ es NH_2.

En algunas modalidades de fórmula (**VI-d**), o (**VI-e**), **b1** es 1 o 2.

En algunas modalidades de fórmula (**VI-d**), o (**VI-e**), la  porción se selecciona del grupo que consiste en:  y,  en donde:

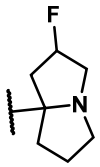
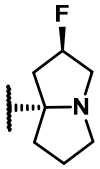
b4 es 0 o 1;

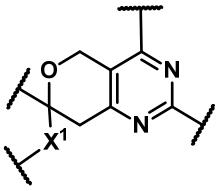
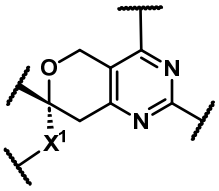
$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**)), $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo adicional del anillo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

En algunas modalidades de fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**)), $\mathbf{R^3}$ es  (por ejemplo, ).

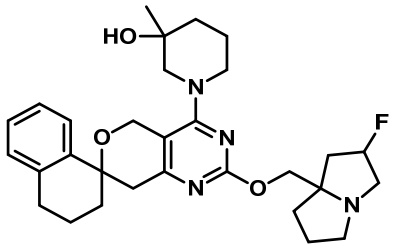
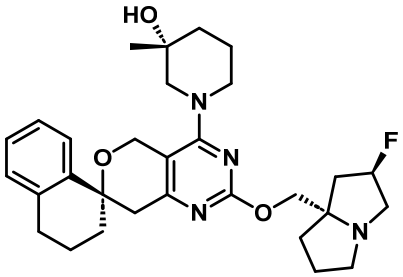
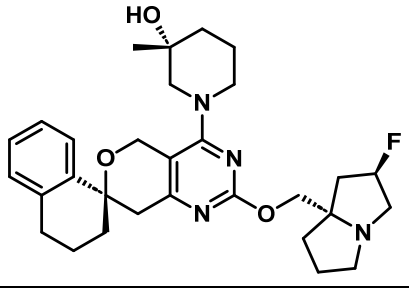
En algunas modalidades de fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**)), la  porción es  .

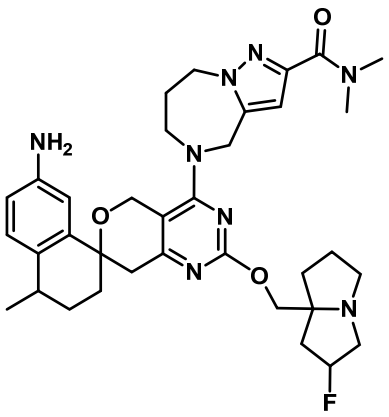
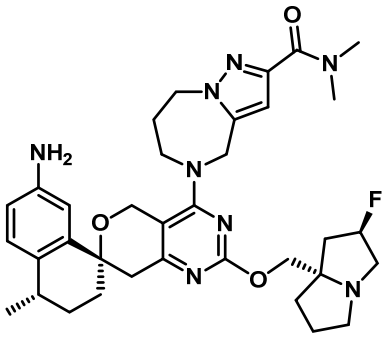
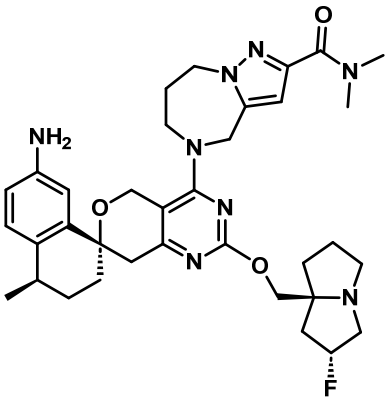
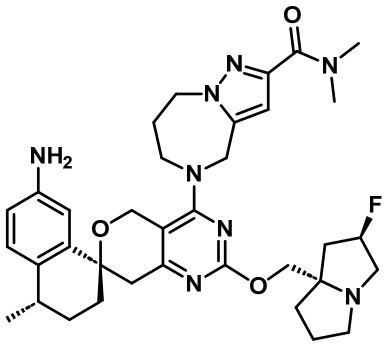
En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**VI**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **149**, **149a**, **149b**, **149c**, **173**, **173a**, **174**, **174a**, **186**, **186a**, **186b**, **186c**, **187a**, **187a**, **188**, **188a**, **189**, **189a**, **191**, **191a**, **191b**, **191c**, **191d**, **192**, **192a**, **192b**, **192c**, **192d**, **192e**, **195**, y **195a**, como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

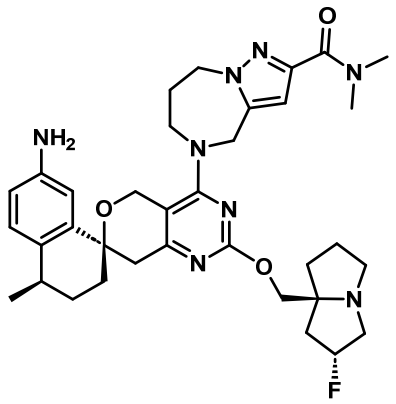
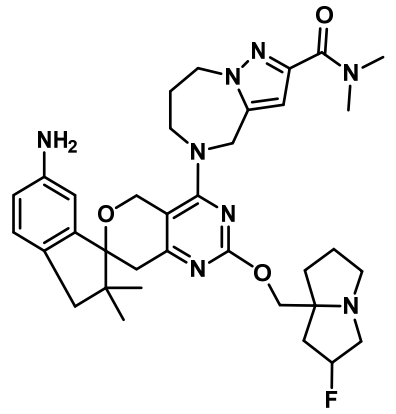
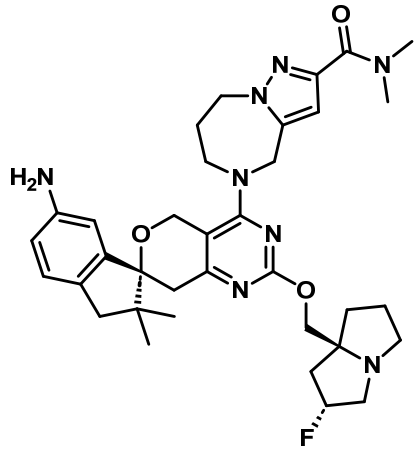
Determinados ejemplos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))) los compuestos se sintetizaron mediante el uso de métodos que implican la resolución de mezcla(s) estereoisoméricas (por ejemplo, separación SFC de estereoisómeros). En la **Tabla C1**, los centros estereogénicos resueltos en estos compuestos se etiquetan con las notaciones estereoquímicas mejoradas "*or1*" y/u "*or2*". En algunos casos, las resoluciones estereoisoméricas se realizaron durante la última etapa de la síntesis, de esta manera se proporcionan los estereoisómeros individuales de los compuestos de fórmula (**A**). Alternativamente, en algunos otros casos, las resoluciones se realizaron en un material intermedio o inicial, en donde cada uno de los estereoisómeros constituyentes del material intermedio o inicial podría someterse por separado a las etapas posteriores de la síntesis para proporcionar los compuestos de fórmula (**A**)

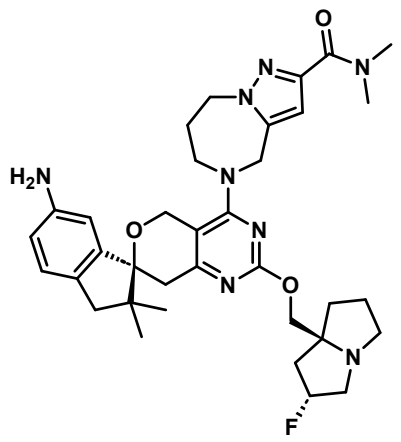
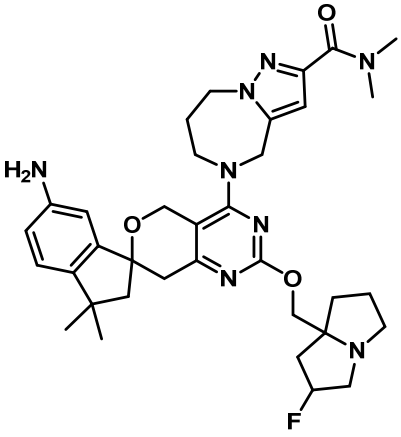
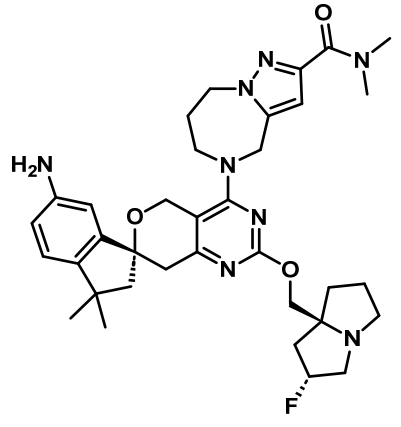
respectivos como estereoisómeros separados. Un experto en la técnica comprenderá que, bajo cualquier enfoque para la resolución estereoisomérica, se proporcionan estereoisómeros que tienen configuraciones tanto (*R*) como (*S*) en un centro estereogénico resuelto. *Ver* la **Tabla C3**, en donde los compuestos de la **Tabla C1** cuyos estereoisómeros contienen las notaciones estereoquímicas *or1* y/u *or2* se proporcionan en forma no estereogénica, seguido de los estereoisómeros respectivos que tienen las configuraciones *(R)* y *(S)*.

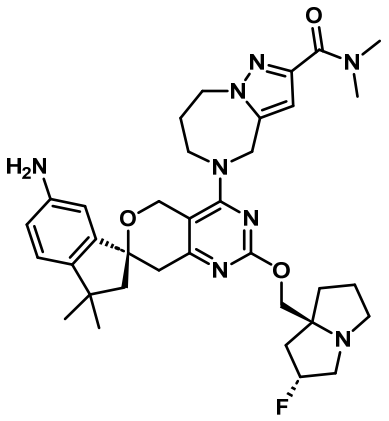
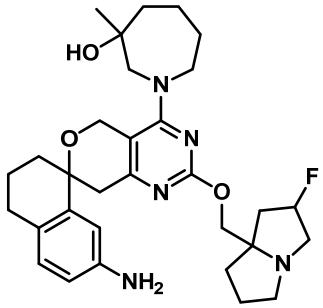
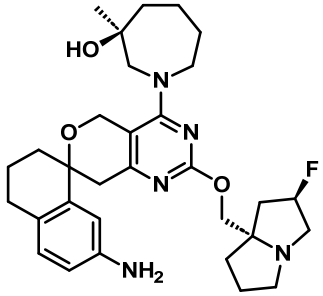
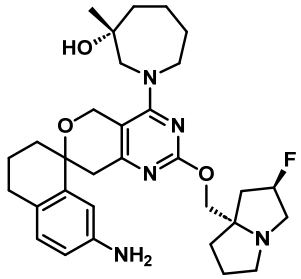
Tabla C3

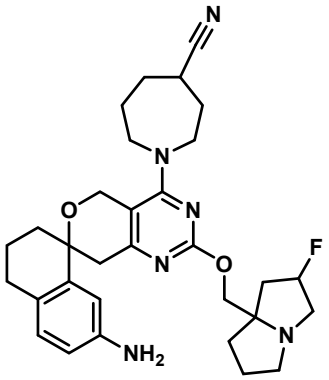
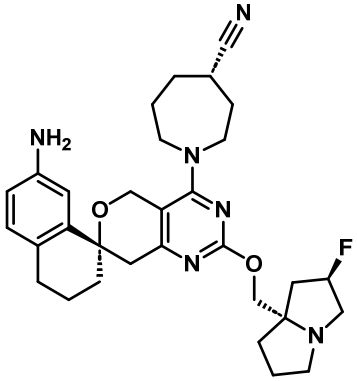
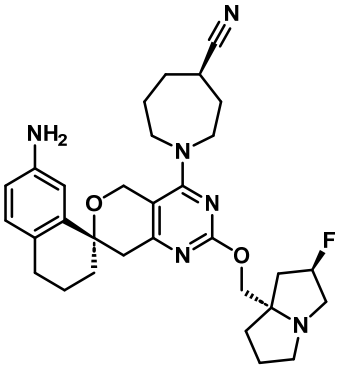
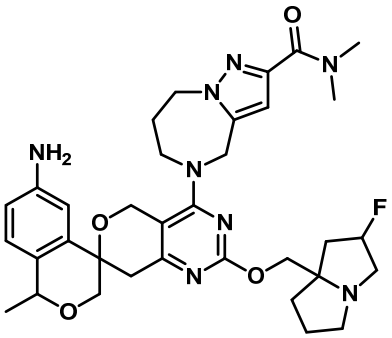
Núm.	Estructura del compuesto
116	
	
	

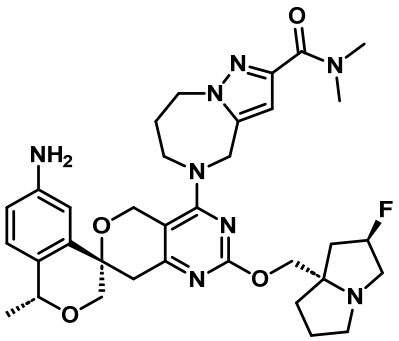
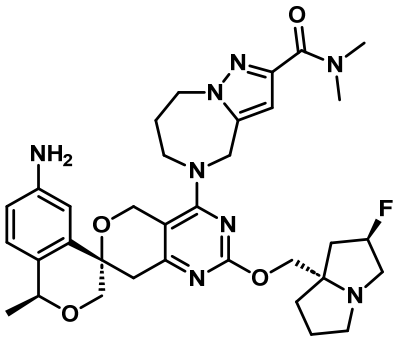
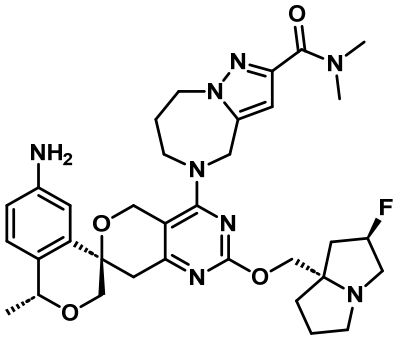
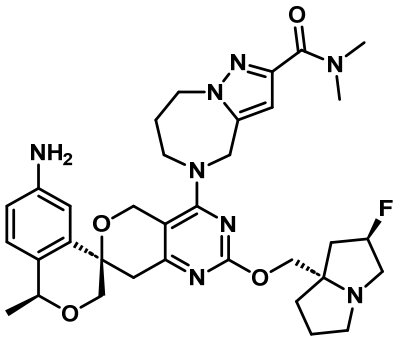
124	
	
	
	

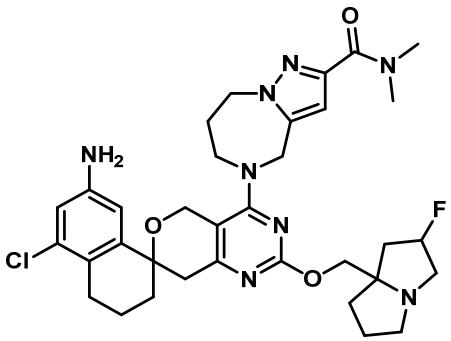
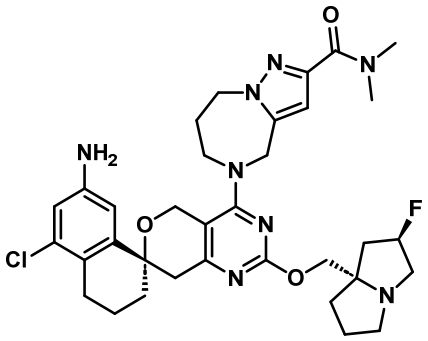
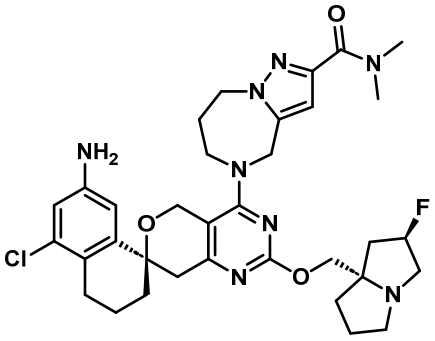
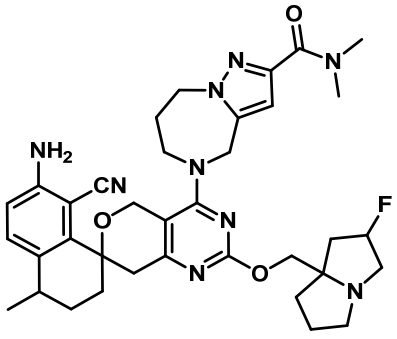
	
130	
	

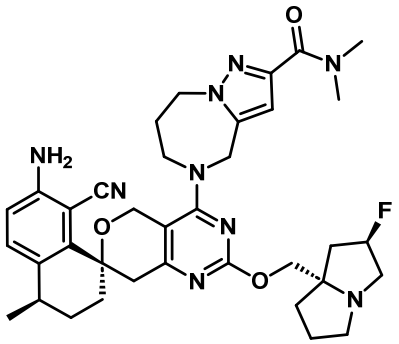
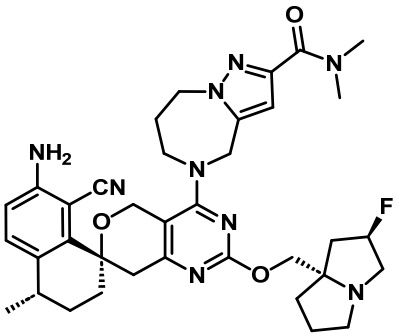
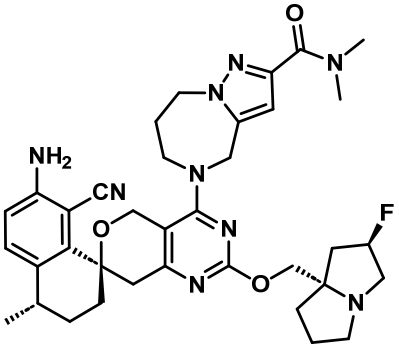
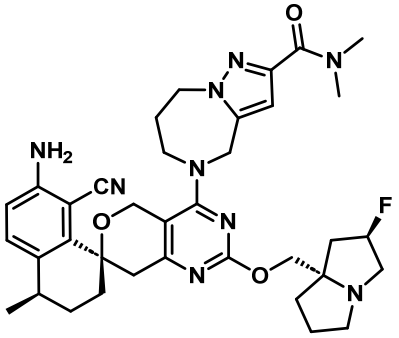
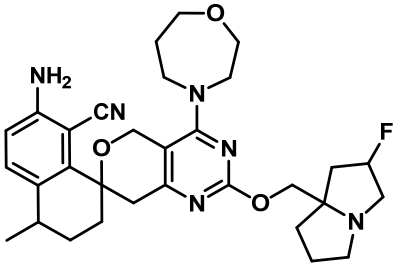
	
131	
	

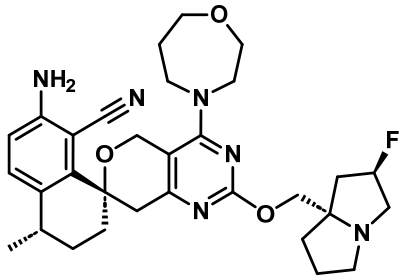
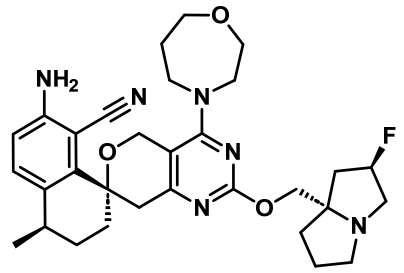
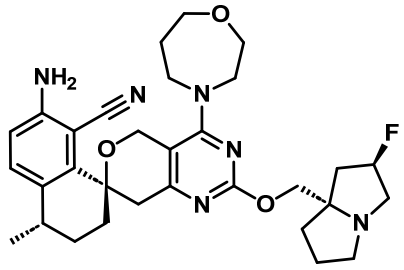
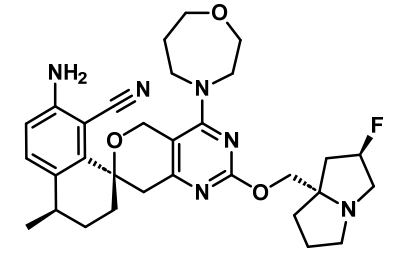
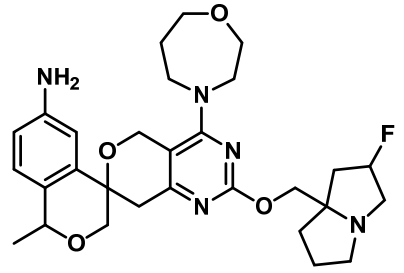
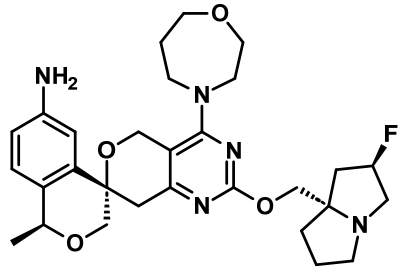
	
143	
	
	

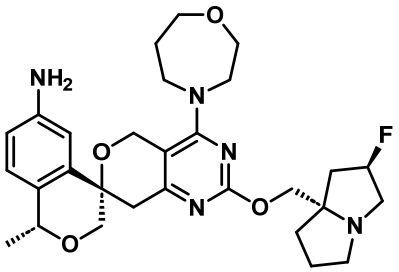
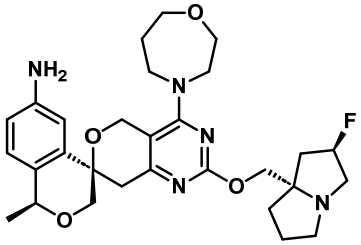
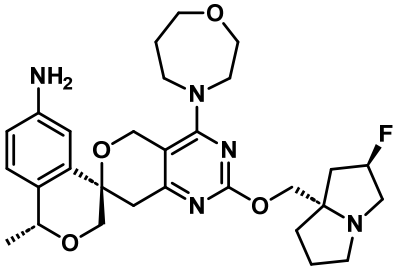
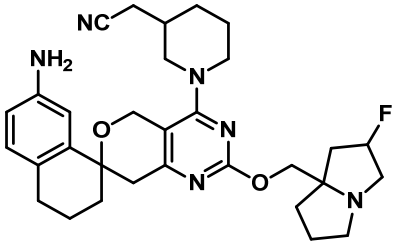
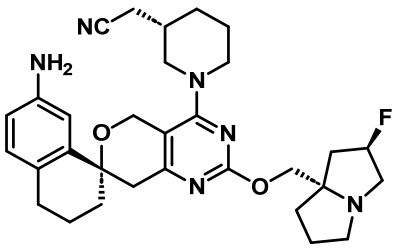
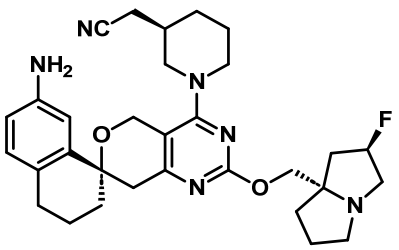
149	
	
	
162	

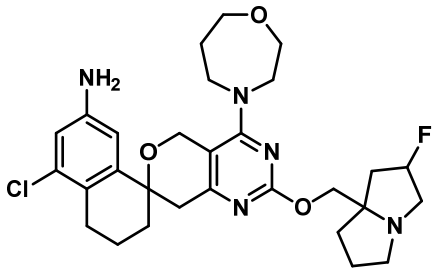
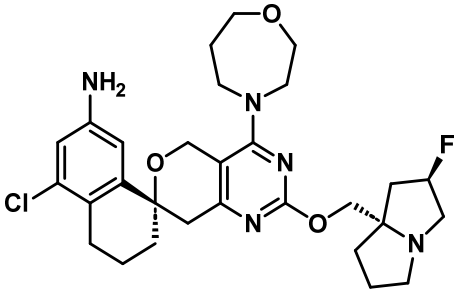
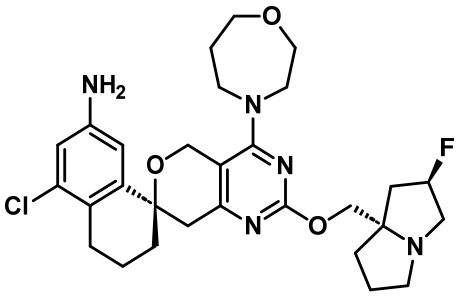
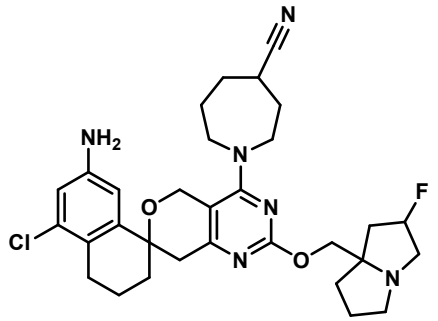
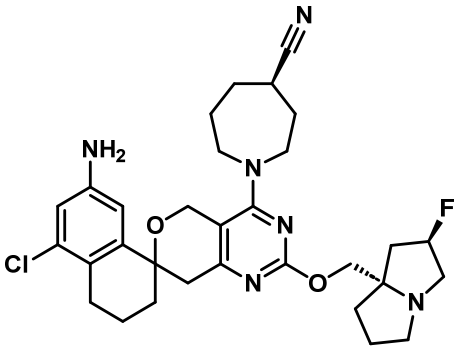
	
	
	
	

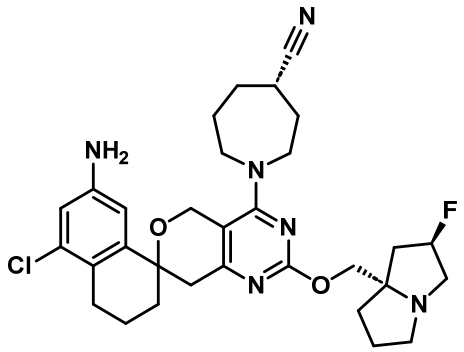
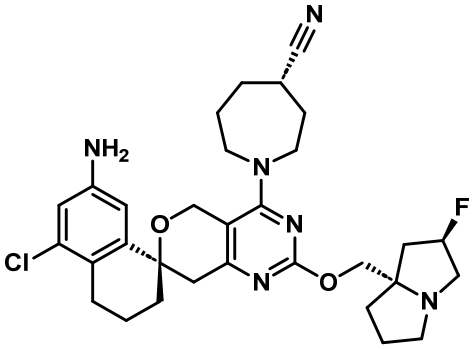
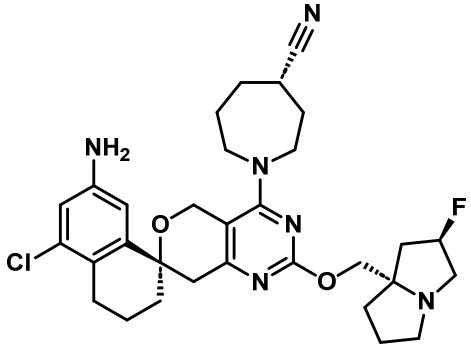
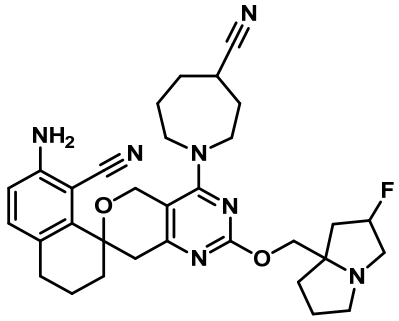
171	
	
	
176	

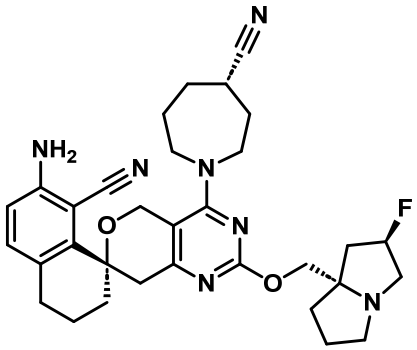
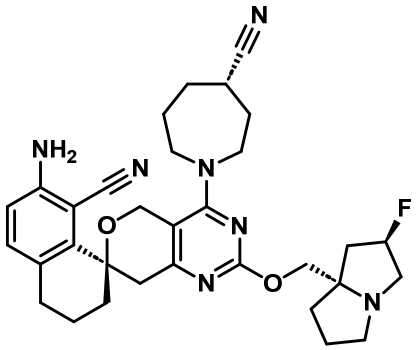
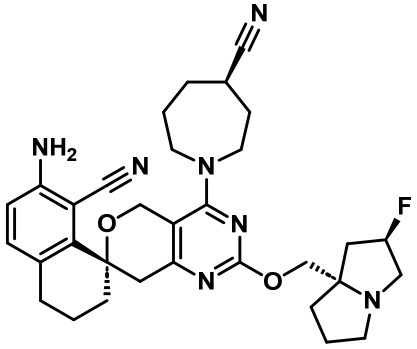
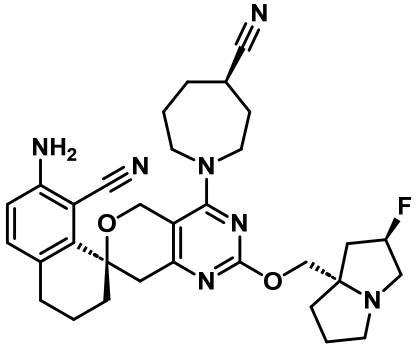
	
	
	
	
179	

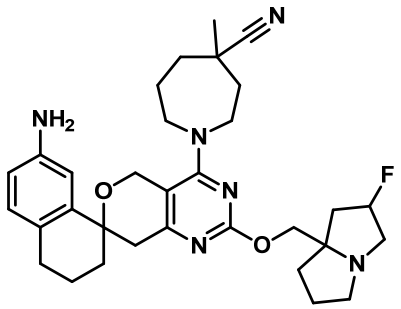
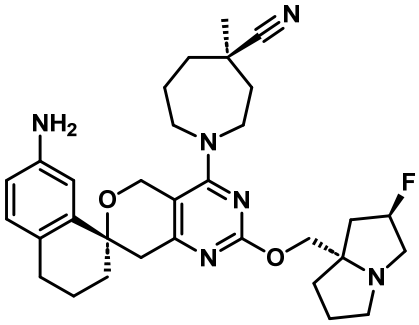
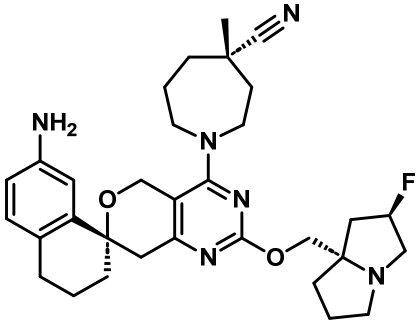
	
	
	
	
182	
	

	
	
	
186	
	
	

190	
	
	
191	
	

	
	
	
192	

195	
	
	

También en la presente se proporciona una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutada)) unida no covalentemente con un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**),

o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas modalidades, Gly10 de la proteína KRas interactúa no covalentemente con el grupo $\mathbf{R^1}$ del compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, (por ejemplo, mediante un enlace de hidrógeno entre el carbonilo de Gly10 y un grupo OH de $\mathbf{R^1}$ y/o mediante una interacción mediada por agua entre el grupo NH de Gly10 y un grupo OH de $\mathbf{R^1}$). Sin desear limitarse a la teoría, en algunas modalidades, la interacción entre Gly10 de la proteína KRas y el grupo $\mathbf{R^1}$ del compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula

(**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, facilita la inhibición de la interacción entre la proteína KRas y Raf-RBD. En algunas modalidades, Arg68 de la proteína KRas interactúa no covalentemente con el grupo $\mathbf{R^1}$ del compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, (por ejemplo, mediante un enlace de hidrógeno entre la guanidina de Arg68 y un grupo CN de $\mathbf{R^1}$). Sin desear limitarse a la teoría, en algunas modalidades, la interacción entre Arg68 de la proteína KRas y el grupo $\mathbf{R^1}$ del compuesto de fórmula

(**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, facilita la inhibición de la interacción entre la proteína KRas y Raf-RBD.

Definiciones químicas

El término "halo" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (**I**).

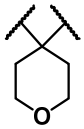
El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno divalente doblemente unido (es decir, "=O"). Como se usa en la presente, los grupos oxo se unen a átomos de carbono para formar carbonilos.

El término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo acíclico saturado que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C_{1-10} indica que el grupo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (inclusive) en él. Los grupos alquilo pueden ser no

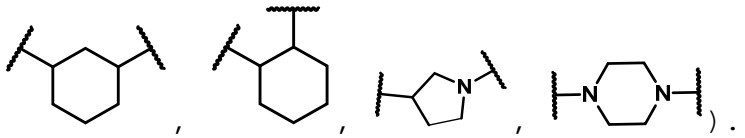
sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, *n*-hexilo. El término "saturado" como se usa en este contexto significa solamente enlaces únicos presentes entre átomos de carbono constituyentes y otras valencias disponibles ocupadas por hidrógeno y/u otros sustituyentes como se define en la presente.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno está/están reemplazados con un halo seleccionado independientemente (por ejemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$ o $-CH_2F$).

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo (por ejemplo, $-OCH_3$).

El término "alquileno" se refiere a un alquilo divalente (por ejemplo, $-CH_2-$). De manera similar, los términos tales como "cicloalquileno" y "heterociclileno" se refieren a cicloalquilo y heterociclilo divalente, respectivamente. Para evitar dudas, en "cicloalquileno" y "heterociclileno", los dos radicales pueden estar en el mismo átomo de carbono del anillo (por ejemplo, un dirradical geminal tal como  o 

) o en diferentes átomos del anillo (por ejemplo, átomos de nitrógeno y/o carbono del anillo (por ejemplo, átomos vecinales de

carbono y/o nitrógeno del anillo)) (por ejemplo, ).

El término “alquenilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo acíclica que puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. La porción alquenilo contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C_{2-6} indica que el grupo puede tener de 2 a 6 átomos de carbono (inclusive) en él. Los grupos alquenilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes.

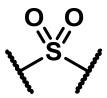
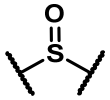
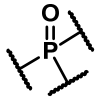
El término “alquinilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo acíclica que puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. La porción alquinilo contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C_{2-6} indica que el grupo puede tener de 2 a 6 átomos de carbono (inclusive) en él. Los grupos alquinilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término “arilo” se refiere a un grupo mono, bi, tri o policíclico de 6-20 carbonos en donde al menos un anillo en el sistema es aromático (por ejemplo, un sistema de anillo aromático monocíclico de 6 carbonos, bicíclico de 10 carbonos o tricíclico de 14 carbonos); y en donde 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo pueden sustituirse por un

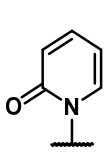
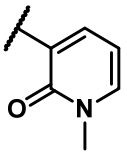
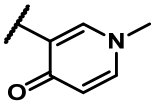
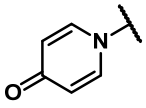
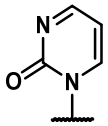
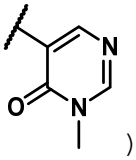
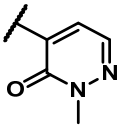
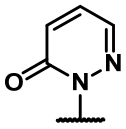
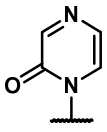
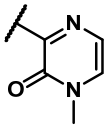
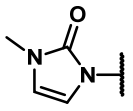
sustituyente. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo y similares.

El término “cicloalquilo”, como se usa en la presente, se refiere a grupos de hidrocarburos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, saturados o parcialmente insaturados, que tienen, por ejemplo, de 3 a 20 carbonos del anillo, preferentemente de 3 a 15 carbonos del anillo, y con mayor preferencia de 3 a 12 carbonos del anillo o de 3-10 carbonos del anillo o de 3-6 carbonos del anillo, en donde el grupo cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente. El término “saturado” como se usa en este contexto significa solamente enlaces únicos presentes entre los átomos de carbono constituyentes. Los ejemplos de grupos cicloalquilo saturados incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalquilo parcialmente insaturado puede tener cualquier grado de insaturación siempre y cuando uno o más dobles enlaces estén presentes en el cicloalquilo, ninguno de los anillos en el sistema de anillos sea aromático, y el grupo cicloalquilo parcialmente insaturado no esté completamente saturado en general. Los ejemplos de cicloalquilo parcialmente insaturado incluyen, sin limitación, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. El cicloalquilo puede incluir múltiples anillos fusionados y/o unidos. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo fusionado/puenteados incluyen:

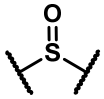
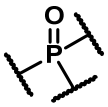
biciclo[1.1.0]butilo, biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[4.1.0]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[4.2.0]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, y similares. El cicloalquilo incluye, además, anillos espirocíclicos (por ejemplo, biciclo espirocíclicos en donde dos anillos se conectan a través de un solo átomo). Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos espirocíclicos incluyen espiro[2.2]pentilo, espiro[2.5]octilo, espiro[3.5]nonilo, espiro[3.5]nonilo, espiro[3.5]nonilo, espiro[4.4]nonilo, espiro[2.6]nonilo, espiro[4.5]decilo, espiro[3.6]decilo, espiro[5.5]undecilo, y similares.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente, significa un grupo mono-, bi-, tricíclico o policíclico que tiene de 5 a 20 átomos del anillo, alternativamente 5, 6, 9, 10, o 15 átomos del anillo; en donde al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, S (inclusive las formas oxidadas tales como:  o)  , y P (inclusive las formas oxidadas tales como:)  y al menos un anillo en el sistema es

aromático (pero no tiene que ser un anillo que contiene un heteroátomo, por ejemplo, tetrahidroisoquinolinilo, por ejemplo, tetrahidroquinolinilo). Los grupos heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiodiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilbenzotienilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, cinalinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, purinilo, tienopiridinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tieno[2,3-*c*]piridinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, tetrazolilo, cromanilo, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo, benzo[*d*][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxatiinilo, isoindolinilo, y otros. En algunas modalidades, el heteroarilo se selecciona de tienilo, piridinilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoindolinilo, piranilo, pirazinilo y pirimidinilo. Para fines de aclaración, heteroarilo incluye, además, lactámicos aromáticos, ureas cíclicas aromáticas, o análogos vinílogos de estos, en el que cada nitrógeno del anillo adyacente a un

carbonilo es terciario (es decir, las tres valencias están ocupadas por sustituyentes que no son hidrógenos), tal como uno o más de piridonilo (por ejemplo,  ,  ,  o ), pirimidonilo (por ejemplo,  o ), piridazinonilo (por ejemplo,  o ), pirazinonilo (por ejemplo,  o ), e imidazolonilo (por ejemplo, ), en donde cada nitrógeno del anillo adyacente a un carbonilo es terciario (es decir, el grupo oxo (es decir, “=O”) en la presente es una parte constituyente del anillo heteroarilo).

El término “heterociclilo” se refiere a un sistema de anillos mono-, bi-, tri-, o policíclico saturado o parcialmente insaturado con 3-15 átomos del anillo (por ejemplo, un sistema de anillo monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-15 miembros) que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico o policíclico, dichos heteroátomos se

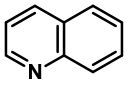
seleccionan de O, N, S (inclusive las formas oxidadas tales como:  o ), y P (inclusive las formas oxidadas tales como: ) (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6, o 1-9 heteroátomos de N, O, S, o P si es monocíclico, bicíclico, o tricíclico, respectivamente), en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden sustituirse con un sustituyente. El término “saturado” como se usa en este contexto significa solamente enlaces únicos presentes entre átomos constituyentes del anillo y otras valencias disponibles ocupadas por hidrógeno y/u otros sustituyentes como se define en la presente. Los ejemplos de grupos heterociclilo saturados incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y similares. Los grupos heterociclilo parcialmente insaturados pueden tener cualquier grado de insaturación siempre y cuando uno o más dobles enlaces estén presentes en el heterociclilo, ninguno de los anillos en el sistema de anillos sea aromático, y el grupo heterociclilo parcialmente insaturado no esté completamente saturado en general. Los ejemplos de grupos heterociclilo parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidropiridilo, dihidropirazinilo, dihidropiridilo, dihidropirrolilo, dihidrofuranilo, dihidrotiofenilo.

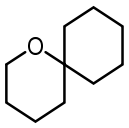
El heterociclilo puede incluir múltiples anillos fusionados y puenteados. Los ejemplos no limitantes de heterociclilo fusionado/puenteado incluyen: 2-azabiciclo[1.1.0]butilo, 2-azabiciclo[2.1.0]pentilo, 2-azabiciclo[1.1.1]pentilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 5-azabiciclo[2.1.1]hexilo, 3-azabiciclo[3.2.0]heptilo, octahidrociclopenta[c]pirrol, 3-azabiciclo[4.1.0]heptilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptilo, 6-azabiciclo[3.1.1]heptilo, 7-azabiciclo[4.2.0]octilo, 2-azabiciclo[2.2.2]octilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octilo, 2-oxabiciclo[1.1.0]butilo, 2-oxabiciclo[2.1.0]pentilo, 2-oxabiciclo[1.1.1]pentilo, 3-oxabiciclo[3.1.0]hexilo, 5-oxabiciclo[2.1.1]hexilo, 3-oxabiciclo[3.2.0]heptilo, 3-oxabiciclo[4.1.0]heptilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptilo, 6-oxabiciclo[3.1.1]heptilo, 7-oxabiciclo[4.2.0]octilo, 2-oxabiciclo[2.2.2]octilo, 3-oxabiciclo[3.2.1]octilo, y similares. El heterociclilo incluye, además, anillos espirocíclicos (por ejemplo, espirocíclico biciclo en donde dos anillos se conectan a través de un solo átomo). Los ejemplos no limitantes de heterociclilos espirocíclicos incluyen 2-azaspiro[2.2]pentilo, 4-azaspiro[2.5]octilo, 1-azaspiro[3.5]nonilo, 2-azaspiro[3.5]nonilo, 7-azaspiro[3.5]nonilo, 2-azaspiro[4.4]nonilo, 6-azaspiro[2.6]nonilo, 1,7-diazaspiro[4.5]decilo, 7-azaspiro[4.5]decilo 2,5-diazaspiro[3.6]decilo, 3-azaspiro[5.5]undecilo, 2-oxaspiro[2.2]pentilo, 4-

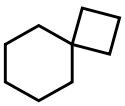
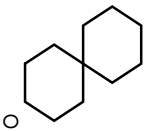
oxaspiro[2.5]octilo, 1-oxaspiro[3.5]nonilo, 2-oxaspiro[3.5]nonilo, 7-oxaspiro[3.5]nonilo, 2-oxaspiro[4.4]nonilo, 6-oxaspiro[2.6]nonilo, 1,7-dioxaspiro[4.5]decilo, 2,5-dioxaspiro[3.6]decilo, 1-oxaspiro[5.5]undecilo, 3-oxaspiro[5.5]undecilo, 3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecilo y similares.

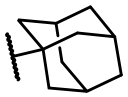
Como se usa en la presente, cuando un anillo se describe como “parcialmente insaturado”, significa que dicho anillo tiene uno o más grados adicionales de insaturación (además del grado de insaturación atribuido al propio anillo; por ejemplo, uno o más dobles o triples enlaces entre los átomos constituyentes del anillo), siempre y cuando el anillo no sea aromático. Ejemplos de tales anillos incluyen: ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidropirrol, dihidrofurano, dihidrotiofeno, y similares.

Para evitar dudas, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, para anillos y grupos cíclicos (por ejemplo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicloalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, y similares descritos en la presente) que contienen un número suficiente de átomos del anillo para formar sistemas de anillos bicíclicos o de orden superior (por ejemplo, sistemas de anillos tricíclico, policíclicos), se entiende que tales anillos y grupos cíclicos abarcan aquellos que tienen anillos fusionados, que incluye aquellos en los que

los puntos de fusión se localizan (i) en átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, [x.x.0] sistemas de anillos, en el que 0 representa un puente de átomo cero (por ejemplo, 

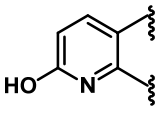
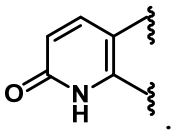
)); (ii) un único átomo del anillo (sistemas de anillos espiro-fusionados) (por ejemplo, 

, 
o 
), o (iii) una serie contigua de átomos del anillo (sistemas de anillos puenteados que tienen todas las longitudes de puente > 0) (por ejemplo, 
, 

o 
).

Además, los átomos que componen los compuestos de las presentes modalidades pretenden incluir todas las formas isotópicas de tales átomos. Los isótopos, como se usa en la presente, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por medio de un ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C.

Además, los compuestos descritos genérica o específicamente en la presente pretenden incluir todas las formas tautoméricas. Por lo tanto, a manera de ejemplo, un

compuesto que contiene la porción:  abarca la forma tautomérica que contiene la porción:  . De manera similar, una porción de piridinilo o pirimidinilo que se describe que se sustituye opcionalmente con hidroxilo abarca formas tautomérica de piridona o pirimidona.

Los compuestos proporcionados en la presente pueden abarcar varias formas estereoquímicas. Los compuestos abarcan, además, diastereómeros así como también isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros que incluyen mezclas racémicas, así como también enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en determinados compuestos. A menos que se indique de otra forma, cuando un compuesto descrito se denomina o se representa por una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los posibles estereoisómeros del compuesto.

Métodos de tratamiento

Indicaciones

En la presente se proporcionan métodos para inhibir una proteína KRas. Por ejemplo, en la presente se proporcionan inhibidores de una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, o una proteína mutante KRas G12V))) útil para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con la desregulación KRas (es decir, una enfermedad o trastorno asociado a KRas), tal como una enfermedad cardiovascular, una enfermedad inflamatoria y/o autoinmunitaria, o un cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas).

El término "enfermedad o trastorno asociado a KRas", como se usa en la presente, se refiere a enfermedades o trastornos asociados con o que tienen una desregulación de un gen *KRAS*, una proteína KRas, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos (por ejemplo, uno o más) (por ejemplo, cualquiera de los tipos de desregulaciones de un gen *KRAS*, una proteína KRas, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos descritos en la presente). Los ejemplos no limitantes de una enfermedad o trastorno asociado a KRas incluyen, por ejemplo, cáncer, una enfermedad cardiovascular (por ejemplo, malformaciones arteriovenosas), endometriosis y una enfermedad inflamatoria y/o autoinmunitaria (por ejemplo, un síndrome no maligno de autoinmunidad y homeostasis anormal de los leucocitos). Ver,

por ejemplo, Adashek y otros, *Genome Med*. 2020; 12: 16, doi: 10.1186/s13073-020-0714-y; Niemela y otros, *Blood*. 2011; 117(10):2883-6, doi: 10.1182/blood-2010-07-295501; Nosan y otros, *Croat Med J*. 2013; 54(6): 574–578, doi: 10.3325/cmj.2013.54.574; y Messina y otros, *Small GTPases* 11.5 (2020): 312-319, 10.1080/21541248.2018.1502591.

El término "enfermedad o trastorno asociado a KRas mutante", como se usa en la presente, se refiere a enfermedades o trastornos asociados con o que tienen una mutación de KRas (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una mutación en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación). Los ejemplos no limitantes de una enfermedad o trastorno asociado a KRas mutante incluyen, por ejemplo, cáncer, una enfermedad cardiovascular (por ejemplo, malformaciones arteriovenosas), endometriosis y una enfermedad inflamatoria y/o autoinmunitaria (por ejemplo, un síndrome no maligno de autoinmunidad y homeostasis anormal de los leucocitos). Ver, por ejemplo, Adashek y otros, *Genome Med*. 2020; 12: 16, doi: 10.1186/s13073-020-0714-y; Niemela y otros, *Blood*. 2011; 117(10):2883-6, doi: 10.1182/blood-2010-07-295501; Nosan y otros, *Croat Med J*. 2013; 54(6): 574–578, doi: 10.3325/cmj.2013.54.574; y Messina y otros, *Small GTPases* 11.5 (2020): 312-319, 10.1080/21541248.2018.1502591.

La frase "desregulación de un gen *KRAS*, una proteína KRas, o la expresión o actividad o nivel de

cualquiera de los mismos" se refiere a una mutación genética (por ejemplo, una mutación en un gen *KRAS* que resulta en la expresión de una proteína KRas que incluye una deleción de al menos un aminoácido en comparación con una proteína KRas de tipo silvestre, una mutación en un gen *KRAS* que resulta en la expresión de una proteína KRas con una o más mutaciones puntuales en comparación con una proteína KRas de tipo silvestre, una mutación en un gen *KRAS* que resulta en la expresión de una proteína KRas con al menos un aminoácido insertado en comparación con una proteína KRas de tipo silvestre, una duplicación génica que resulta en un aumento del nivel de proteína KRas en una célula, o una mutación en una secuencia reguladora (por ejemplo, un promotor y/o potenciador) que resulta en un nivel aumentado de proteína KRas en una célula); una versión alternativa de corte y empalme de un ARNm de KRas que resulta en una proteína KRas que tiene una deleción de al menos un aminoácido en la proteína KRas en comparación con la proteína KRas de tipo silvestre; o expresión aumentada (por ejemplo, niveles aumentados) de una proteína KRas de tipo silvestre en una célula de mamífero debido a la señalización aberrante en células y/o la señalización autocrina/paracrina desregulada (por ejemplo, en comparación con una célula control no cancerosa). Como un ejemplo, una desregulación de un gen *KRAS*, una proteína KRas, o la expresión o actividad, o el nivel de cualquiera de los mismos, puede ser una mutación

en un gen *KRAS* que codifica una proteína KRas que tiene actividad GTPasa baja y/o tiene una actividad de señalización aumentada en comparación con una proteína codificada por un gen *KRAS* que no incluye la mutación. Como otro ejemplo, una desregulación de un gen *KRAS*, una proteína KRas, o expresión o actividad, o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser una amplificación de KRas. En algunas modalidades, una amplificación de KRas es una amplificación de KRas de tipo silvestre. En algunas modalidades, una amplificación de KRas es una amplificación de KRas mutante.

Una "proteína KRas desregulada", como se usa en la presente, se refiere a (i) una proteína KRas que tiene una mutación (por ejemplo, una deleción de al menos un aminoácido en comparación con una proteína KRas de tipo silvestre, una o más mutaciones puntuales en comparación con una proteína KRas de tipo silvestre, o una inserción de al menos un aminoácido en comparación con una proteína KRas de tipo silvestre); (ii) una proteína KRas resultante de un evento de duplicación génica, por ejemplo, del gen que codifica la proteína KRas (por ejemplo, la proteína KRas de tipo silvestre), que resulta en un aumento del nivel y/o actividad de la proteína KRas (por ejemplo, la proteína KRas de tipo silvestre) en una célula; (iii) una proteína KRas resultante de una mutación en una secuencia reguladora (por ejemplo, un promotor y/o potenciador) que también puede resultar en un aumento del nivel y/o actividad de la proteína KRas (por

ejemplo, la proteína KRas de tipo silvestre) en una célula); (iv) una proteína KRas que resulta de una versión alternativa de corte y empalme de un ARNm de KRas que resulta en una proteína KRas que tiene una deleción de al menos un aminoácido en la proteína KRas en comparación con la proteína KRas de tipo silvestre); o (v) una proteína KRas resultante de una expresión aumentada (por ejemplo, niveles aumentados) de una proteína KRas de tipo silvestre en una célula de mamífero debido a la señalización aberrante en células y/o desregulación de la señalización autocrina/paracrina (por ejemplo, en comparación con una célula control no cancerosa). En algunas modalidades, una proteína KRas desregulada es una proteína KRas humana desregulada.

Una "proteína KRas mutante", como se usa en la presente, se refiere a una proteína KRas que incluye una sustitución, una inserción, una deleción, un truncamiento y/o una fusión con relación a la secuencia KRas humana de tipo silvestre que se muestra en la sec. con núm. de ident.:1. Por ejemplo, una proteína KRas humana mutante incluye una sustitución en cualquier posición de aminoácido (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una "proteína mutante KRas G12X" como se usa en la presente se refiere a una proteína KRas que incluye la sustitución de una glicina por cualquier otro aminoácido en la posición duodécima de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas G12A” como se usa en la presente se refiere a una proteína KRas que incluye una sustitución de glicina por alanina en la posición duodécima de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas G12C” como se usa en la presente se refiere a una proteína KRas que incluye una sustitución de glicina por cisteína en la posición duodécima de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas G12D” como se usa en la presente se refiere a una proteína KRas que incluye una sustitución de glicina por ácido aspártico en la posición duodécima de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas G12R” como se usa en la presente se refiere a una proteína KRas que incluye una sustitución de glicina por arginina en la posición duodécima de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas G12S” como se usa en la presente se refiere a una proteína KRas que incluye una sustitución de glicina por serina en la posición duodécima de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas G12V” como se usa en la presente se refiere a una proteína KRas que incluye una sustitución de glicina por valina en la posición duodécima de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas G13X” como se usa en la presente se refiere a una proteína KRas que incluye la sustitución de una glicina por cualquier otro aminoácido en la posición decimotercera de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas G13C” como se usa en la presente se refiere a una proteína KRas que incluye una sustitución de glicina por cisteína en la posición decimotercera de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas G13D” como se usa en la presente se refiere a una proteína KRas que incluye una sustitución de glicina por ácido aspártico en la posición decimotercera de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas G13V” como se usa en la presente se refiere a una proteína KRas que incluye una sustitución de glicina por valina en la posición decimotercera de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas Q61X” como se usa en la presente se refiere a una proteína KRas que incluye la sustitución de una glutamina por cualquier otro aminoácido en la posición sesenta y uno de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas Q61E”, como se usa en la presente, se refiere a una proteína KRas que incluye una sustitución de glutamina por ácido glutámico en la posición sesenta y uno de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas Q61H” como se usa en la presente se refiere a una proteína KRas que incluye una sustitución de glutamina por histidina en la posición sesenta y uno de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas Q61K”, como se usa en la presente, se refiere a una proteína KRas que incluye una sustitución de glutamina por lisina en la posición sesenta y uno de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas Q61L” como se usa en la presente se refiere a una proteína KRas que incluye una sustitución de glutamina por leucina en la posición sesenta y uno de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas Q61P” como se usa en la presente se refiere a una proteína KRas que incluye una sustitución de glutamina por prolina en la posición sesenta y uno de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Una “proteína mutante KRas Q61R” como se usa en la presente se refiere a una proteína KRas que incluye una sustitución de glutamina por arginina en la posición de sesenta y uno de aminoácidos (con relación a la sec. con núm. de ident.: 1).

Un “inhibidor de KRas” como se usa en la presente incluye cualquier compuesto que exhibe actividad de inactivación de la proteína KRas (por ejemplo, que inhibe o disminuye la actividad de señalización de KRas). En algunas modalidades, un inhibidor de KRas como se describe en la presente tiene un valor de IC_{50} de 1 µM o menos en un ensayo de intercambio de nucleótidos como se describe en la presente, un valor de IC_{50} de 1 µM o menos en un ensayo de interacción de la cinasa Raf como se describe en la presente, o ambos. En algunas modalidades, un inhibidor de KRas inhibe la actividad de señalización de una proteína KRas de tipo silvestre. En algunas modalidades, un inhibidor de KRas inhibe la actividad de señalización de una proteína KRas desregulada, por ejemplo, que resulta en una disminución en Raf activado u otros efectores aguas abajo, tales como ERK. En algunas modalidades, un inhibidor

de KRas inhibe la actividad de señalización de una proteína KRas mutante. En algunas modalidades, un inhibidor de KRas inhibe tanto la actividad de señalización de una proteína KRas de tipo silvestre como la actividad de señalización de una o más proteínas KRas mutantes y puede denominarse un “inhibidor universal de KRas”. En algunas modalidades, un inhibidor de KRas inhibe una o más proteínas KRas mutantes, y tal inhibidor de KRas puede denominarse “inhibidor de KRas mutante”, y denominarse, además, por el/los mutante(s) que inhibe. Por ejemplo, un inhibidor de KRas que inhiba la proteína mutante KRas G12R podría denominarse un “inhibidor de KRas G12R”. Como otro ejemplo, un inhibidor de KRas que inhibe tanto la proteína mutante KRas G12C como la proteína mutante KRas G12D podría denominarse un “inhibidor de KRas G12C” y/o un “inhibidor de KRas G12D”. En algunas modalidades, un “inhibidor de KRas mutante” inhibe dos o más proteínas KRas mutantes y puede denominarse un “inhibidor universal de KRas mutante”. En algunas modalidades, un inhibidor universal de KRas mutante inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína

mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P, y una proteína mutante KRas Q61R. Por ejemplo, un "inhibidor de KRas G12X" puede inhibir dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. Como otro ejemplo adicional, un inhibidor de KRas que inhibe una proteína mutante KRas G13D podría denominarse un "inhibidor de KRas G13D". En algunas modalidades, un inhibidor de KRas puede inhibir una proteína KRas que tiene una o más mutaciones, y tal inhibidor de KRas puede denominarse un "inhibidor de KRas mutante" independientemente de si el inhibidor de KRas mutante, además, inhibe o no a la proteína KRas de tipo silvestre. En algunas modalidades, un inhibidor de KRas es un inhibidor de KRas mutante. En algunas modalidades, un inhibidor de KRas es un inhibidor alostérico.

Compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo,

fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son inhibidores de KRas. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas mutante. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**),

(**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P, y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12V, o sus combinaciones. En

algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12V, o ambos. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12V, o ambos. En algunas

modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12D. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**),

(**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12V.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12X. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula

(**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína

mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o

fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe cuatro o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe cinco o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula

(**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más

proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**),

(**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe cuatro o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo,

fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRAS G12V, o ambos.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12A. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12C. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**),

(**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, no inhibe una proteína mutante KRas G12C. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12D. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**),

(**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, no inhibe una proteína mutante KRas G12D. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por

ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12S. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12V.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por

ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G13X. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D y una proteína mutante KRas G13V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por

ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D y una proteína mutante KRas G13V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D y una proteína mutante KRas G13V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por

ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G13C. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G13D. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-**

a), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G13V.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**,), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas Q61X. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula

(**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-

b5), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe cuatro o más proteínas KRas mutantes

seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe cinco o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo,

fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas Q61E. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo,

fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas Q61H. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas Q61K. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-**

b2)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas Q61L. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas Q61P. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-**

2)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas Q61R.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12X, una proteína mutante KRas G13X y una proteína mutante KRas Q61X. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo,

fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12X, una proteína mutante KRas G13X y una proteína mutante KRas Q61X. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas humanas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12X, una proteína mutante KRas G13X y una

proteína mutante KRas Q61X. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12X, una proteína mutante KRas G13X y una proteína mutante KRas Q61X. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,

inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S,

una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P, y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L,

una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe cuatro o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o

(**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe cinco o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**),

o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D, una

proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13D y una proteína mutante KRas Q61H. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**),

(**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13D y una proteína mutante KRas Q61H. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más

proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13D y una proteína mutante KRas Q61H. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula

(**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por

ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más

proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-**

a2), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para tratar un cáncer de vejiga.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12V y una proteína mutante KRas G13D. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**),

(**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12V y una proteína mutante KRas G13D. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12V y una proteína mutante KRas G13D. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-**

b4), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D y una proteína mutante KRas

G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12V, o ambos. En algunas de dichas

modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para tratar un cáncer de cuello uterino.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína

mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-**

a2), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable

de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo,

fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas de dichas

modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para tratar un cáncer colorrectal.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste

en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61H y una proteína mutante KRas Q61L. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61H y una proteína mutante KRas Q61L. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**),

(**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61H y una proteína mutante KRas Q61L. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula

(**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)),

fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**)

(por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D y una

proteína mutante KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para tratar un cáncer de endometrio.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del

grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D y una proteína mutante KRas Q61H. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D y una proteína mutante KRas Q61H. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-**

b2)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D y una proteína mutante KRas Q61H. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**) xxx o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una

proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),

(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12V, o ambos. En algunas de dichas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-**

2)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para tratar un cáncer de esófago o estómago.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante

KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P, y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-**

b1), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61E, una proteína mutante KRas Q61H, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o

fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por

ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una

o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o

fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para tratar una leucemia.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)),

fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una

proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas G13V, una proteína mutante KRas Q61K, una proteína mutante KRas Q61L y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**)

(por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D y una proteína mutante KRas G12R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D y una proteína mutante KRas G12R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o

(**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D y una proteína mutante KRas G12R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12D y una proteína mutante KRas G12R, o ambas. En algunas de dichas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**)

(por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para tratar un melanoma.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante

KRas G13D, una proteína mutante KRas Q61H y una proteína mutante KRas Q61L. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas Q61H y una proteína mutante KRas Q61L. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**),

(**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas G13D, una proteína mutante KRas Q61H y una proteína mutante KRas Q61L. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una

proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o

(**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula

(**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D y una proteína mutante KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, los compuestos de

fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para tratar un cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas).

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del

grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas Q61H y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas Q61H y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**),

(**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas G13C, una proteína mutante KRas Q61H y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**),

(**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o

(**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes

seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**),

o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para tratar un cáncer de páncreas.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)),

fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas

G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S, una proteína mutante KRas G12V, una proteína mutante KRas Q61L, una proteína mutante KRas Q61P y una proteína mutante KRas Q61R. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**),

(**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o

(**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe tres o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas

G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe dos o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína

mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para tratar un cáncer de testículos (por ejemplo, seminoma).

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede unirse a una

proteína KRas en el estado unido a GTP. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede unirse selectivamente a una proteína KRas en el estado unido a GTP.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede unirse a una

proteína KRas en el estado unido a GDP. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede unirse selectivamente a una proteína KRas en el estado unido a GDP.

Más abajo se muestra una secuencia ilustrativa de la proteína KRas humana madura (entrada de UniProtKB P01116) (sec. con núm. de ident.: 1)

MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET CLLDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNTKSF EDIHHYREQI KRVKDSEDVP MVLVGNKCDL PSRTVDTKQA QDLARSYGIP FIETSAKTRQ RVEDAFYTLV REIRQYRLKK ISKEEKTPGC VKIKKCIIM

Como se usa en la presente, “selectiva” o “selectivamente”, cuando se refiere a un compuesto evaluado, indica al menos un rendimiento 5 veces superior (por ejemplo, al menos 10 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces o al menos 100 veces) en un ensayo (por ejemplo,

afinidad de unión y/o potencia) para una condición específica con referencia a una variante de proteína comparativa en el ensayo. Por ejemplo, si un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se une “selectivamente” a una proteína mutante KRas G12X sobre la proteína KRas de tipo silvestre determinado mediante un ensayo de resonancia de plasmones superficiales (SPR), entonces el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o

fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, tiene un valor de K_D al menos 5 veces (por ejemplo, al menos 10 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces o al menos 100 veces) más pequeño para una cualquiera o más proteínas KRas mutantes seleccionadas del grupo que consiste en las proteínas mutantes KRas G12X que para la proteína KRas de tipo silvestre cuando se mide mediante el ensayo de SPR. Como un ejemplo adicional, si un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, reduce “selectivamente” la viabilidad de las células que expresan la proteína mutante KRas G12V sobre las células que expresan la proteína KRas G12C determinado mediante un ensayo de proliferación celular, entonces el compuesto tiene un valor de EC_{50} al menos 5 veces (por ejemplo, al menos 10 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces o al

menos 100 veces) para las células que expresan la proteína mutante KRas G12V que para las células que expresan la proteína KRas G12C cuando se mide mediante el ensayo de proliferación celular. En otro ejemplo, si un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe "selectivamente" una proteína mutante KRas G13X sobre la proteína KRas de tipo silvestre determinado mediante un ensayo de interacción de la Raf cinasa, entonces el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o

(**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, tiene un valor de IC_{50} al menos 5 veces (por ejemplo, al menos 10 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces o al menos 100 veces) más pequeño para la proteína KRas G13X que para la proteína KRas de tipo silvestre cuando se mide mediante el ensayo de interacción de la Raf cinasa. Como un ejemplo adicional, si un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe "selectivamente" la proteína mutante KRas G12R sobre la proteína KRas de tipo silvestre determinado mediante un ensayo de intercambio de nucleótidos, entonces el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por

ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, tiene un valor de IC_{50} al menos 5 veces (por ejemplo, al menos 10 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces o al menos 100 veces) más pequeño para la proteína mutante KRas G12R que para la proteína KRas de tipo silvestre cuando se mide mediante el ensayo de intercambio de nucleótidos.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor universal de KRas mutante (es decir, puede inhibir dos o más

proteínas KRas mutantes (por ejemplo, dos o más de una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y una proteína mutante KRas G12V)). Por ejemplo, dicho compuesto puede inhibir cada proteína KRas mutante (por ejemplo, dos o más proteínas KRas mutantes) con una IC_{50} de menos de 1 µM (por ejemplo, menos de 750 nM, menos de 500 nM o menos de 200 nM). Como otro ejemplo, dicho compuesto puede inhibir la fosforilación de ERK en líneas celulares que expresan una proteína KRas mutante con una IC_{50} independiente de menos de 1 µM (por ejemplo, menos de 750 nM, menos de 500 nM o menos de 200 nM) en al menos de las dos líneas celulares. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede inhibir la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12R con una IC_{50} de menos de 1 µM, y el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por

ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede inhibir la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12V con una IC_{50} de menos de 1 μM. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor universal de KRas (es decir, el compuesto puede inhibir una KRas de tipo silvestre y una o más proteínas KRas mutantes). En algunas modalidades, un

compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, no inhibe ciertas proteínas KRas (por ejemplo, KRas de tipo silvestre o una o más proteínas KRas desreguladas). Por ejemplo, dicho compuesto puede inhibir la interacción entre una proteína KRas que no inhibe (por ejemplo, una proteína KRas desregulada) y una o más proteínas Raf con una IC_{50} de 1 µM o mayor que 1 µM (por ejemplo, mayor que 2 µM, mayor que 5 µM, mayor que 10 µM o mayor que 30 µM). Como otro ejemplo, dicho compuesto puede inhibir la fosforilación de ERK en líneas celulares que expresan la proteína KRas que no inhibe (por ejemplo, una proteína KRas desregulada) con una IC_{50} de 1 µM o mayor que 1 µM (por ejemplo, mayor que 2 µM, mayor que 5 µM, mayor que 10 µM o mayor que 30 µM).

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-**

b3), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe una proteína mutante KRas G12D y una proteína mutante KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12D (por ejemplo, AGS, ASPC1, GP2D, LS180, Panc04.03, HPAFII, Panc02.03, A427 y HPAC) con una IC_{50} que está dentro de

aproximadamente 10 veces, es decir, dentro de aproximadamente 10 veces menos o dentro de aproximadamente 10 veces más (por ejemplo, dentro de aproximadamente 9 veces menos o dentro de aproximadamente 9 veces más, dentro de aproximadamente 8 veces menos o dentro de aproximadamente 8 veces más, dentro de aproximadamente 7 veces menos o dentro de aproximadamente 7 veces más, dentro de aproximadamente 6 veces menos o dentro de aproximadamente 6 veces más, dentro de aproximadamente 5 veces menos o dentro de aproximadamente 5 veces más, o dentro de aproximadamente 2 veces menos o dentro de aproximadamente 2 veces más) de la IC_{50} medida para la inhibición de la fosforilación de ERK por el compuesto en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, SW620, H727, CFPAC1, CAPAN1, RKN, H441 y SW480). Por ejemplo, si el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una

sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12D con una IC_{50} de aproximadamente 150 nM, entonces la IC_{50} medida para la inhibición de la fosforilación de ERK por el compuesto en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12V estaría dentro de aproximadamente 10 veces más de aproximadamente 150 nM, que varía por tanto de aproximadamente 150 nM a aproximadamente 1500 nM, o dentro de aproximadamente 10 veces menos de 150 nM, que varía por tanto de aproximadamente 15 nM a aproximadamente 150 nM. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede inhibir la fosforilación de ERK en una línea celular GP2d con una IC_{50} que está dentro de aproximadamente 10 veces, es decir, dentro de aproximadamente 10 veces menos o dentro de

aproximadamente 10 veces más (por ejemplo, dentro de aproximadamente 9 veces menos o dentro de aproximadamente 9 veces más, dentro de aproximadamente 8 veces menos o dentro de aproximadamente 8 veces más, dentro de aproximadamente 7 veces menos o dentro de aproximadamente 7 veces más, dentro de aproximadamente 6 veces menos o dentro de aproximadamente 6 veces más, dentro de aproximadamente 5 veces menos o dentro de aproximadamente 5 veces más, o dentro de aproximadamente 2 veces menos o dentro de aproximadamente 2 veces más) de la IC_{50} medida para la inhibición de la fosforilación de ERK por el compuesto en una línea celular SW620. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12D (por ejemplo, AGS, ASPC1, GP2D,

LS180, Panc04.03, HPAFII, Panc02.03, A427 y HPAC) con una IC_{50} que está dentro de aproximadamente 10 veces menos (por ejemplo, dentro de aproximadamente 9 veces menos, dentro de aproximadamente 8 veces menos, dentro de aproximadamente 7 veces menos, dentro de aproximadamente 6 veces menos, dentro de aproximadamente 5 veces menos o dentro de aproximadamente 2 veces menos) que la IC_{50} medida para la inhibición de la fosforilación de ERK por el compuesto en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, SW620, H727, CFPAC1, CAPAN1, RKN, H441 y SW480). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede inhibir la fosforilación de ERK en una línea celular GP2d con una IC_{50} que está dentro de aproximadamente 10 veces menos (por ejemplo, dentro de aproximadamente 9 veces menos, dentro de aproximadamente 8 veces menos, dentro de

aproximadamente 7 veces menos, dentro de aproximadamente 6 veces menos, dentro de aproximadamente 5 veces menos o dentro de aproximadamente 2 veces menos) que la IC_{50} medida para la inhibición de la fosforilación de ERK por el compuesto en una línea celular SW620. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12D (por ejemplo, AGS, ASPC1, GP2D, LS180, Panc04.03, HPAFII, Panc02.03, A427 y HPAC) con una IC_{50} que está dentro de aproximadamente 10 veces más (por ejemplo, dentro de aproximadamente 9 veces más, dentro de aproximadamente 8 veces más, dentro de aproximadamente 7 veces más, dentro de aproximadamente 6 veces más, dentro de aproximadamente 5 veces más o dentro de aproximadamente 2 veces más) que la IC_{50} medida para la inhibición de la

fosforilación de ERK por el compuesto en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, SW620, H727, CFPAC1, CAPAN1, RKN, H441 y SW480). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede inhibir la fosforilación de ERK en una línea celular GP2d con una IC_{50} que está dentro de aproximadamente 10 veces más (por ejemplo, dentro de aproximadamente 9 veces más, dentro de aproximadamente 8 veces más, dentro de aproximadamente 7 veces más, dentro de aproximadamente 6 veces más, dentro de aproximadamente 5 veces más o dentro de aproximadamente 2 veces más) que la IC_{50} medida para la inhibición de la fosforilación de ERK por el compuesto en una línea celular SW620.

En algunas de dichas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-

b3), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, SW620, H727, CFPAC1, CAPAN1, RKN, H441 y SW480) con una IC_{50} de menos de 250 nM (por ejemplo, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 125 nM, menos de 100 nM, menos de 75 nM, menos de 50 nM, menos de 30 nM). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede

inhibir la fosforilación de ERK en una línea celular SW620 con una IC_{50} de menos de 250 nM (por ejemplo, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 125 nM, menos de 100 nM, menos de 75 nM, menos de 50 nM, menos de 30 nM). En algunas de dichas modalidades adicionales, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12D (por ejemplo, AGS, ASPC1, GP2D, LS180, Panc04.03, HPAFII, Panc02.03, A427 y HPAC) con una IC_{50} de menos de 250 nM (por ejemplo, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 125 nM, menos de 100 nM, menos de 75 nM, menos de 50 nM, menos de 30 nM). Por ejemplo, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-

b1), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede inhibir la fosforilación de ERK en una línea celular GP2d con una IC_{50} de menos de 250 nM (por ejemplo, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 125 nM, menos de 100 nM, menos de 75 nM, menos de 50 nM, menos de 30 nM).

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12D (por ejemplo, AGS, ASPC1, GP2D, LS180, Panc04.03, HPAFII, Panc02.03, A427 y HPAC) con una

IC_{50} que está dentro de aproximadamente 10 veces, es decir, dentro de aproximadamente 10 veces menos o dentro de aproximadamente 10 veces más (por ejemplo, dentro de aproximadamente 9 veces menos o dentro de aproximadamente 9 veces más, dentro de aproximadamente 8 veces menos o dentro de aproximadamente 8 veces más, dentro de aproximadamente 7 veces menos o dentro de aproximadamente 7 veces más, dentro de aproximadamente 6 veces menos o dentro de aproximadamente 6 veces más, dentro de aproximadamente 5 veces menos o dentro de aproximadamente 5 veces más, o dentro de aproximadamente 2 veces menos o dentro de aproximadamente 2 veces más) de la IC_{50} medida para la inhibición de la fosforilación de ERK por el compuesto en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, SW620, H727, CFPAC1, CAPAN1, RKN, H441 y SW480), en donde el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal

farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en la línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, SW620, H727, CFPAC1, CAPAN1, RKN, H441 y SW480) con una IC_{50} de menos de 250 nM (por ejemplo, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 125 nM, menos de 100 nM, menos de 75 nM, menos de 50 nM, menos de 30 nM). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en la línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12D (por ejemplo, AGS, ASPC1, GP2D, LS180, Panc04.03, HPAFII, Panc02.03, A427 y HPAC) con una IC_{50} de menos de 250 nM (por ejemplo, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 125 nM, menos de 100 nM, menos de 75 nM, menos de 50 nM, menos de 30 nM).

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**),

(**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede inhibir la fosforilación de ERK en una línea celular GP2d con una IC_{50} que está dentro de aproximadamente 10 veces, es decir, dentro de aproximadamente 10 veces menos o dentro de aproximadamente 10 veces más (por ejemplo, dentro de aproximadamente 9 veces menos o dentro de aproximadamente 9 veces más, dentro de aproximadamente 8 veces menos o dentro de aproximadamente 8 veces más, dentro de aproximadamente 7 veces menos o dentro de aproximadamente 7 veces más, dentro de aproximadamente 6 veces menos o dentro de aproximadamente 6 veces más, dentro de aproximadamente 5 veces menos o dentro de aproximadamente 5 veces más o dentro de aproximadamente 2 veces menos o dentro de aproximadamente 2 veces más) de la IC_{50} medida para la inhibición de la fosforilación de ERK por el compuesto en una línea celular SW620, en donde el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por

ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en una línea celular SW620 con una IC_{50} de menos de 250 nM (por ejemplo, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 125 nM, menos de 100 nM, menos de 75 nM, menos de 50 nM, menos de 30 nM). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en una línea celular GP2d con una IC_{50} de menos de 250 nM (por ejemplo, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 125 nM, menos de 100 nM,

menos de 75 nM, menos de 50 nM, menos de 30 nM). En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12D (por ejemplo, AGS, ASPC1, GP2D, LS180, Panc04.03, HPAFII, Panc02.03, A427 y HPAC) con una IC_{50} que está dentro de aproximadamente 10 veces menos (por ejemplo, dentro de aproximadamente 9 veces menos, dentro de aproximadamente 8 veces menos, dentro de aproximadamente 7 veces menos, dentro de aproximadamente 6 veces menos, dentro de aproximadamente 5 veces menos o dentro de aproximadamente 2 veces menos) que la IC_{50} medida para la inhibición de la fosforilación de ERK por el compuesto en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, SW620, H727, CFPAC1, CAPAN1, RKN, H441 y SW480), en donde el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**),

(**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)) o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en la línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, SW620, H727, CFPAC1, CAPAN1, RKN, H441 y SW480) con una IC_{50} de menos de 250 nM (por ejemplo, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 125 nM, menos de 100 nM, menos de 75 nM, menos de 50 nM, menos de 30 nM). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de

estos, inhibe la fosforilación de ERK en la línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12D (por ejemplo, AGS, ASPC1, GP2D, LS180, Panc04.03, HPAFII, Panc02.03, A427 y HPAC) con una IC_{50} de menos de 250 nM (por ejemplo, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 125 nM, menos de 100 nM, menos de 75 nM, menos de 50 nM, menos de 30 nM).

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede inhibir la fosforilación de ERK en una línea celular GP2d con una IC_{50} que está dentro de aproximadamente 10 veces menos (por ejemplo, dentro de aproximadamente 9 veces menos, dentro de aproximadamente 8 veces menos, dentro de aproximadamente 7 veces menos, dentro de aproximadamente 6 veces menos, dentro de aproximadamente 5 veces menos o dentro de aproximadamente 2 veces menos) que la IC_{50} medida para la inhibición de la fosforilación de ERK por el compuesto en una línea celular SW620, en donde el compuesto de fórmula

(**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en una línea celular SW620 con una IC_{50} de menos de 250 nM (por ejemplo, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 125 nM, menos de 100 nM, menos de 75 nM, menos de 50 nM, menos de 30 nM). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la

fosforilación de ERK en una línea celular GP2d con una IC_{50} de menos de 250 nM (por ejemplo, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 125 nM, menos de 100 nM, menos de 75 nM, menos de 50 nM, menos de 30 nM).

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12D (por ejemplo, AGS, ASPC1, GP2D, LS180, Panc04.03, HPAFII, Panc02.03, A427 y HPAC) con una IC_{50} que está dentro de aproximadamente 10 veces más (por ejemplo, dentro de aproximadamente 9 veces más, dentro de aproximadamente 8 veces más, dentro de aproximadamente 7 veces más, dentro de aproximadamente 6 veces más, dentro de aproximadamente 5 veces más o dentro de aproximadamente 2 veces más) que la IC_{50} medida para la inhibición de la fosforilación de ERK por el compuesto en una línea celular que expresa una proteína

mutante KRas G12V (por ejemplo, SW620, H727, CFPAC1, CAPAN1, RKN, H441 y SW480), en donde el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en la línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, SW620, H727, CFPAC1, CAPAN1, RKN, H441 y SW480) con una IC_{50} de menos de 250 nM (por ejemplo, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 125 nM, menos de 100 nM, menos de 75 nM, menos de 50 nM, menos de 30 nM). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-**

a), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en la línea celular que expresa una proteína mutante KRas G12D (por ejemplo, AGS, ASPC1, GP2D, LS180, Panc04.03, HPAFII, Panc02.03, A427 y HPAC) con una IC_{50} de menos de 250 nM (por ejemplo, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 125 nM, menos de 100 nM, menos de 75 nM, menos de 50 nM, menos de 30 nM).

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede inhibir la fosforilación de ERK en una línea celular GP2d con una IC_{50} que está dentro de aproximadamente 10 veces más (por ejemplo, dentro de aproximadamente 9 veces más, dentro de aproximadamente 8 veces más, dentro de aproximadamente 7 veces más, dentro de aproximadamente 6 veces más, dentro de aproximadamente 5 veces más o dentro de

aproximadamente 2 veces más) que la IC_{50} medida para la inhibición de la fosforilación de ERK por el compuesto en una línea celular SW620, en donde el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en una línea celular SW620 con una IC_{50} de menos de 250 nM (por ejemplo, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 125 nM, menos de 100 nM, menos de 75 nM, menos de 50 nM, menos de 30 nM). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**),

(**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la fosforilación de ERK en una línea celular GP2d con una IC_{50} de menos de 250 nM (por ejemplo, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 125 nM, menos de 100 nM, menos de 75 nM, menos de 50 nM, menos de 30 nM).

La capacidad de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para unirse a una proteína KRas puede medirse, por ejemplo, mediante un método de determinación directa (por ejemplo, resonancia de plasmones superficiales o calorimetría de titulación isotérmica); mediante el radiomarcaje del compuesto antes de la unión, aislar el complejo compuesto/proteína, y determinar la cantidad de radiomarcaje unido; o mediante la ejecución de un experimento de competencia donde se

incuban nuevos compuestos con la proteína unida a radioligandos conocidos. Como otro ejemplo, la ocupación de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede determinarse mediante el uso de una técnica basada en proximidad, tal como transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (FRET); por ejemplo, mediante el uso de una sonda marcada que se une mutuamente exclusivamente con el inhibidor, y mediante el uso de un anticuerpo que se une a una posición en la proteína separada de donde se une el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo,

fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, un anticuerpo que se une a una etiqueta N-terminal). Se debe entender que el anticuerpo y la sonda pueden etiquetarse con cualquier par FRET apropiado. Ver, por ejemplo, las publicaciones internacionales núms. WO 2021/041671, WO 2021/120890 y la publicación de los Estados Unidos núm. US 2021/0179633.

En algunos casos, las afinidades de unión (por ejemplo, medidas mediante la constante de disociación K_D) de los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos con una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas de tipo silvestre o una proteína KRas mutante) en el estado unido a

GDP y/o unido a GTP pueden medirse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, mediante el uso de SPR (por ejemplo, mediante el uso uno o más métodos descritos en la presente (por ejemplo, mediante el uso de los métodos descritos en el **ejemplo B1** o en el **ejemplo B5** en la presente))). La afinidad de unión con la proteína KRas en el estado unido a GDP puede medirse al cargar la proteína KRas con GDP (por ejemplo, a las concentraciones descritas en el **ejemplo B1** o en el **ejemplo B5**). La afinidad de unión con la proteína KRas en el estado unido a GTP puede medirse al cargar la proteína KRas con GMPPNP (por ejemplo, a las concentraciones descritas en el **ejemplo B1**).

Otro ensayo ilustrativo para determinar la potencia de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, incluye medir el efecto del compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo,

fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la proliferación celular. Los ensayos de proliferación celular pueden realizarse en varios formatos, lo que incluye 2D y 3D. De manera similar, un ensayo de proliferación celular puede realizarse con cualquier línea celular apropiada, lo que incluye, por ejemplo, PSN1, HUPT3, KP2, CAL62, TCCPAN2, PK8, PATC50, H358, MIAPaCa-2, CALU1, AGS, A427, ASPC1, HKA1, KMS20, A549, LS123, HTK, H727, H441, HCT116, H460, A375, NCI-H1993, PC9, MKN1, NCI-H211, NCI-H424 y/o NCI-H526. En algunas modalidades, la línea celular puede ser AGS, A427, ASPC1, H727 y/o H441. Como un ejemplo ilustrativo, un ensayo de proliferación celular 3D puede incluir cultivar las células en un medio 3D, poner en contacto las células con un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-

a2), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, medir la proliferación celular mediante el uso de un reactivo apropiado (por ejemplo, CELLTITERGLO® 3D), y después comparar la señal del experimento con el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, con la señal de un experimento de control (por ejemplo, que carece de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-

a2), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)))). Como otro ejemplo ilustrativo, un ensayo de proliferación celular 2D puede incluir sembrar las células sobre una superficie de crecimiento, opcionalmente dejar que las células crezcan durante un período de tiempo, poner en contacto las células con un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, medir la proliferación celular mediante el uso de un reactivo apropiado (por ejemplo, CELLTITERGLO®), y después comparar la señal del experimento con un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por

ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, con la señal de un experimento de control (por ejemplo, que carece de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este). Ver, por ejemplo, el **Ejemplo B7** en la presente. En algunas modalidades, la proliferación celular puede evaluarse mediante el uso de una plataforma para la obtención de imágenes de células vivas (por ejemplo, un instrumento de análisis de células vivas INCUCYTE® SX5). Ver además, por

ejemplo, la publicación de los Estados Unidos núm. US 2021/0179633, US 2021/0230142, y US 2019/0284144.

Como otro ejemplo, la potencia y/o eficacia de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede evaluarse en un modelo animal, por ejemplo, un modelo de xenoinjerto (por ejemplo, mediante el uso de una línea celular cancerosa establecida tal como H727, H441, AGS, A427 y/o ASPC1 o un modelo de xenoinjerto derivado de pacientes (PDX)). Ver, por ejemplo, la publicación de los Estados Unidos núm. US 2021/0179633.

Ensayos adicionales pueden incluir, por ejemplo, ensayos basados en espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno (HX). Dichos ensayos pueden ser útiles, por ejemplo, para evaluar si un compuesto (por ejemplo, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**),

(**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este) estabiliza el estado unido a GTP o el estado unido a GDP de una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas desregulada, por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R o una proteína mutante KRas G12V)). En dichos ensayos, la velocidad de intercambio de hidrógeno de los hidrógenos de amida de la cadena principal puede medirse para una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas desregulada, por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R o una proteína mutante KRas G12V)) unida a un análogo de GTP no hidrolizable (GMPPNP), GDP, o un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo,

fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Ver, por ejemplo, Lim y otros, *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014; 53(1): 199–204, doi: 10.1002/anie.201307387.

En algunas modalidades, la potencia de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, como se proporciona en la presente, puede determinarse por el valor de EC_{50}. Un compuesto con un valor de EC_{50} más bajo, determinado en condiciones sustancialmente similares, es un inhibidor más potente con relación a un compuesto con un valor de EC_{50} más alto. En algunas modalidades, puede determinarse un valor de EC_{50} (por ejemplo, mediante el uso

de un nivel de fosforilación dependiente de KRas (por ejemplo, un nivel de fosfoERK (a veces llamado nivel "pERK")) o mediante el uso de un ensayo de viabilidad celular) en células (por ejemplo, en células tumorales, (por ejemplo, líneas celulares tales como PSN1, HUPT3, KP2, CAL62, TCCPAN2, PK8, PATC50, H358, MIAPaCa-2, CALU1 AGS, A427, ASPC1, HKA1, KMS20, A549, LS123, HTK, H727, HCT116, H460, A375, NCI-H1993, PC9, MKN1, NCI-H211, NCI-H424 y/o NCI-H526) que expresan una proteína KRas, tal como una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante o una proteína KRas amplificada), o un fragmento de esta).

En algunas modalidades, la potencia de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, como se proporciona en la presente, también puede determinarse por el valor de IC_{50}. Un compuesto con un valor de IC_{50} más bajo, determinado en condiciones sustancialmente similares, es un

inhibidor más potente con relación a un compuesto con un valor de IC_{50} más alto. En algunas modalidades, puede determinarse un valor de IC_{50} (por ejemplo, mediante el uso de un nivel de fosforilación dependiente de KRas (por ejemplo, un nivel de fosfoERK) o mediante el uso de un ensayo de viabilidad celular), en células (por ejemplo, en células tumorales, (por ejemplo, líneas celulares tales como PSN1, HUPT3, KP2, CAL62, TCCPAN2, PK8, PATC50, H358, MIAPaCa-2, CALU1 AGS, A427, ASPC1, HKA1, KMS20, A549, LS123, HTK, H727, HCT116, H460, A375, NCI-H1993, PC9, MKN1, NCI-H211, NCI-H424 y/o NCI-H526) que expresan una proteína KRas, tal como una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante o una proteína KRas amplificada), o un fragmento de esta).

En algunas modalidades, medir la potencia de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, incluye medir

la fosforilación de una cinasa aguas abajo, tal como ERK (por ejemplo, ERK1 y/o ERK2) o MEK. Dichos ensayos pueden usarse para medir la inhibición de la actividad de señalización de KRas, por ejemplo, en una línea celular (por ejemplo, PSN1, HUPT3, KP2, CAL62, TCCPAN2, PK8, PATC50, H358, MIAPaCa-2, CALU1 AGS, A427, ASPC1, HKA1, KMS20, A549, LS123, HTK, H727, H441, HCT116, H460, A375, NCI-H1993, PC9, MKN1, NCI-H211, NCI-H424 y/o NCI-H526 (por ejemplo, AGS, A427, ASPC1, H727 y/o H441)). Por ejemplo, las células pueden ponerse en contacto con un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este durante un período de tiempo, después se lisan o se permeabilizan, y puede determinarse el contenido total de ERK o MEK y fosfoERK o fosfoMEK (por ejemplo, mediante el uso de anticuerpos, o un kit, tal como Invitrogen InstantOne ERK1/ERK2 (Phospho) [pT202/pY204]/[pT185/pY187] ELISA, MesoScale Discovery p/t ERK1/2, AlphaScreen SUREFIRE® p-

ERK1/2 (Thr202/Tyr204), o un kit celular HTRF® Phospho-ERK (Thr202/Tyr204) (CisBio)). En algunas modalidades, pueden usarse múltiples concentraciones de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos para construir una curva de respuesta a la dosis. Ver, por ejemplo, el **Ejemplo B6** en la presente. Ver, por ejemplo, las publicaciones internacionales núms. WO 2021/041671, publicaciones internacionales núms. US 2021/0122764, US 2018/0334454, US 2021/0179633, US 2018/0334454, y US 2019/0144444.

A continuación se presenta un protocolo de fosforilación de ERK ilustrativo. En algunas modalidades, un ensayo de fosforilación de ERK puede llevarse a cabo mediante el uso del kit de ensayo AlphaLisa SUREFIRE® Ultra Multiplex Phospho/Total ERK1/2 (Thr202/Tyr204). En una placa (por ejemplo, una placa de cultivo-384 de fondo opaco blanca Perkin Elmer (número de producto 6007680)), las células se

siembran a la concentración deseada un día antes del tratamiento con compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, y se incuban durante toda la noche en una incubadora humidificada estándar de 37 °C, con 5 % de CO_2. Las células pueden ser cualquier célula de interés, tal como MIAPACA2 (KRas G12C), H358 (KRas G12C), AGS (KRas G12D), ASPC1 (KRas G12D), GP2D (KRas G12D), LS180 (KRas G12D), Panc04.03 (KRas G12D), HPAFII (KRas G12D), Panc02.03 (KRas G12D), A427 (KRas G12D), HPAC (KRas G12D), TCCPAN2 (KRas G12R), PSN1 (KRas G12R), KP2 (KRas G12R), LS123 (KRas G12S), SW620 (KRas G12V), H727 (KRas G12V), CFPAC1 (KRas G12V), CAPAN1 (KRas G12V), RKN (KRas G12V), H441 (KRas G12V), SW480 (KRas G12V), PACADD159 (KRas G12V/G12S), HS766T (KRas Q61H), H460 (KRas Q61H), PANC0213 (KRas Q61R) o A3735 (KRas WT). El día después de la siembra, se dispensan compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**),

(**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en las placas de tratamiento (por ejemplo, mediante el uso de una impresora de compuestos Tecan D300e en formato DRC de 9 puntos (dilución 1:3), concentración máxima de 10 µM, por triplicado). Después, las placas de tratamiento se regresan a una incubadora humidificada estándar de 37 °C y 5 % de CO_2 durante el tiempo de tratamiento predeterminado. Después del tratamiento con el compuesto, todo el medio se retira de la(s) placa(s) de tratamiento y las células se lisan subsecuentemente (por ejemplo, mediante el uso de tampón de lisis 1X de acuerdo con el protocolo del fabricante). A continuación, se añade la *mezcla aceptora* (preparada de acuerdo con el protocolo del fabricante) a cada pocillo de la placa de ensayo y se incuba en un agitador orbital a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la incubación con la *mezcla aceptora*, se añade la *mezcla donante* (preparada de acuerdo con el protocolo del fabricante) a cada pocillo de la placa de ensayo, se cubre

para proteger de la luz y se incuba en un agitador orbital a temperatura ambiente durante toda la noche. Las placas de ensayo se leen al día siguiente (por ejemplo, en un lector de microplacas PHERAstar FSX de BMG Labtech). Los datos se analizan después mediante el cálculo de la relación de la fosforilación de ERK1/2 con relación a ERK1/2 total para cada pocillo individual.

$$Relación\ pERK1/2\ = \frac{615\ nm\ Señal\ (pERK1/2)}{545\ nm\ Señal\ (Total\ ERK1/2)}$$

Las relaciones de réplicas para cada concentración se promedian y normalizan a un control con DMSO u otro tratamiento conjunto correspondiente antes de realizar un ajuste de curva de regresión no lineal de pendiente variable (4 parámetros) para cada compuesto de interés. Los datos pueden informarse como valores de IC_{50}.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-**

b1), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, inhiben la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R o una proteína mutante KRas G12V))) con una IC_{50} de menos de 1 µM (por ejemplo, menos de 750 nM, menos de 500 nM o menos de 200 nM). En algunas modalidades, los compuestos inhiben la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa la proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R o una proteína mutante KRas G12V))) con una IC_{50} de menos de 200 nM (por ejemplo, menos de 150 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 10 nM, menos de 1 nM). Por ejemplo, los compuestos pueden inhibir la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa la proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R o una proteína mutante KRas G12V))) con una IC_{50} de 0,1 nM a 100 nM, 0,1 nM a 50 nM, 1 nM a 50 nM, o 1 nM a 20 nM.

En algunos casos, una proteína mutante KRas A59G (por ejemplo, como un mutante único o como un mutante doble

con otra mutación de interés, por ejemplo, KRas G12X) puede usarse para "bloquear" la proteína KRas en el estado unido a GTP (por ejemplo, al anular la actividad GTPasa de la proteína); dicho ensayo puede ser útil, por ejemplo, para determinar la afinidad de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el estado unido a GTP y/o para determinar el efecto del compuesto sobre la señalización aguas abajo (por ejemplo, interacción con un RBD y/o la fosforilación de una cinasa aguas abajo, tal como ERK), potencialmente independiente del ciclado de GTP de la proteína KRas. Ver, por ejemplo, Hall, y otros, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99.19 (2002): 12138-12142, doi: 10.1073/pnas.192453199; Lu, y otros, *Biochemistry* 57.3 (2018): 324-333, doi: 10.1021/acs.biochem.7b00974; y Lim, Shuhui, y otros, *Chemical Science* 12.48 (2021): 15975-15987, doi: 10.1039/D1SC05187C.

En algunas modalidades, la potencia de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, como un inhibidor de KRas, puede evaluarse por su efecto sobre el intercambio de nucleótidos de GDP por GTP. Por ejemplo, el intercambio de nucleótidos puede medirse mediante el aumento en la fluorescencia de N-metilantraniloil (MANT)-GDP unido a proteínas tras la adición de una cantidad en exceso de un análogo de GTP no hidrolizable tal como guanosina-5'-[(β,γ)-imido]trifosfato (GppNHp, a veces también denominado GMPPNP), cuando se inhibe el intercambio. Ver, por ejemplo, Kanie y Jackson, *Bio Protoc*. 2018; 8(7): e2795, doi: 10.21769/BioProtoc.2795. Como otro ejemplo, el intercambio de nucleótidos puede medirse mediante la disminución de la fluorescencia de una mezcla incubada de GDP etiquetado con fluoróforo unido a proteína KRas (por ejemplo, Bodipy-GDP (por ejemplo, EDA-GTP-DY-647P1)) y un compuesto de fórmula

(**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, seguido del tratamiento con GTP sin marcar. En dicho ensayo, un intercambio del GDP etiquetado con fluoróforo (por ejemplo, Bodipy-GDP) por GTP no marcado da como resultado una reducción de la señal TR-FRET. Como otro ejemplo, el intercambio de nucleótidos puede medirse mediante el aumento en la fluorescencia de una mezcla incubada de GDP unido a proteína KRas y un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-**

b2)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, seguido del tratamiento con GTP marcado. En dicho ensayo, un intercambio de GDP por GTP marcado da como resultado un aumento de la señal FRET. Ver, por ejemplo, la publicación internacional núm. WO 2020/085493 y las publicaciones internacionales núms. US 2021/0122764, US 2021/0269434, y US 2018/0334454. En algunas modalidades de ensayos de intercambio de nucleótidos, puede añadirse un factor de intercambio de nucleótidos de guanina (por ejemplo, SOS1) para acelerar el intercambio de nucleótidos.

La inhibición del intercambio catalizado por SOS1 de GDP por GTP sobre la proteína KRas por los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, puede medirse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, mediante el uso de uno o más métodos descritos en la presente

(por ejemplo, mediante el uso de los métodos descritos en el **ejemplo B2** en la presente)). Ejemplos de ensayos in vitro adicionales incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad GTPasa de la proteína KRas. En algunas modalidades, la potencia de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede evaluarse por su efecto sobre la actividad GTPasa (o la carencia de esta, ya que generalmente se cree que una disminución en la actividad GTPasa está asociada con una señalización aberrante). Por ejemplo, la actividad GTPasa de una proteína KRas puede medirse mediante el uso de un sistema de ensayo de fosfato que mide continuamente la liberación del fosfato. En algunas modalidades, puede usarse un ensayo basado en la fosforilasa de nucleósidos de purina (PNP) para medir la actividad GTPasa de una proteína KRas. Ver, por ejemplo, Hunter y otros, *Mol Cancer Res*. 2015; 13(9):1325-35, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-15-0203. En

algunas modalidades, puede usarse un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para medir el efecto de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, sobre la actividad GTPasa de una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas desregulada, por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R o una proteína mutante KRas G12V)), por ejemplo, mediante la detección de un cambio en la cantidad de GST-Ras-RBD que se une a la proteína KRas después de la extracción y detección de anticuerpos del complejo. Ver, por ejemplo, el documento US 2021/0179633.

A continuación se presenta un protocolo ilustrativo de ensayo de intercambio de nucleótidos catalizado por SOS1. GST-KRas G12R (1-169) cargado con nucleótido GDP se mezcla con anticuerpo anti-GST (Cisbio) en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, $MgCl_2$

5 mM, DTT 1 mM, NP40 al 0,005 %, DMSO al 1 %) para producir una solución 1,5x. Se añaden 10 µl de la solución de KRas-Ab 1,5x a los pocillos de una placa de ensayo negra de 384 pocillos de poco volumen. Se añaden a los pocillos compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, mediante el uso de tecnología de transferencia acústica. Una respuesta a la dosis de 10 puntos de cada compuesto se realiza con una dosis máxima de 30 µM. La mezcla KRas/Ab-compuesto se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente. Se prepara una solución 3x de SOS1 (564-1049) y EDA-GTP-DY-647P1 (Jena Bioscience) en tampón de ensayo. Se añaden 5 µl de la solución de GTP marcado con SOS1 a los pocillos para iniciar la reacción de intercambio de nucleótidos. La concentración final de KRas G12R y SOS1 es 10 nM y 200 nM, respectivamente. La fluorescencia resuelta en el tiempo se lee en un lector de placas PHERAstar equipado con un módulo de filtro con

excitación = 337 nm y emisión 1 = 620 nm, emisión 2 = 665 nm. La señal HTRF se calcula como la relación de intensidad de fluorescencia [emisión 665 nm]/[emisión 620 nm]. Los valores de IC_{50} se calculan mediante el uso de un ajuste de curva de respuesta a la dosis sigmoidal de respuesta variable de cuatro parámetros en el software Graphpad Prism.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe el intercambio catalizado por SOS1 de GDP por GTP sobre la proteína KRas con una IC_{50} de menos de 1 μM (por ejemplo, menos de 750 nM, menos de 500 nM o menos de 200 nM). En algunas modalidades, los compuestos inhiben el intercambio catalizado por SOS1 de GDP por GTP sobre la proteína KRas con una IC_{50} de menos de 200 nM (por ejemplo, menos de 150 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 10 nM, menos de 1 nM, menos de 0,1 nM o menos de 0,01 nM). Por ejemplo, los compuestos pueden inhibir

el intercambio catalizado por SOS1 de GDP por GTP sobre la proteína KRas con una IC_{50} de 0,001 nM a 500 nM, 0,005 nM a 100 nM, 0,025 nM a 100 nM, 0,1 nM a 50 nM o 0,1 nM a 10 nM.

Ensayos adicionales para evaluar la potencia de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, también puede incluir, por ejemplo, un ensayo de interacción de cinasa RAF. Dichos ensayos pueden usarse para medir la afinidad de complejos KRas:nucleótido por el dominio de unión a Ras (RBD) de una proteína cinasa RAF (por ejemplo, impactada por un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**),

(**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este). Por ejemplo, la proteína KRas etiquetada con FLAG puede cargarse previamente con el análogo de GTP GppNHp y después incubarse con Raf-RBD biotinilado para formar complejos. Después, puede realizarse un ensayo de competencia mediante la adición de proteína KRas no etiquetada cargada previamente con GppNHp, que se había cargado previamente con diversas moléculas de prueba, en un intervalo de concentraciones. Puede medirse la señal dependiente de la proximidad después de la adición del donante de estreptavidina y las perlas aceptoras anti-FLAG (por ejemplo, perlas ALPHASCREEN®) para determinar la afinidad de la proteína KRas por la cinasa Raf. Ver, por ejemplo, Hunter y otros, *Mol Cancer Res*. 2015; 13(9):1325-35, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-15-0203; Lim y otros, *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014; 53(1): 199–204, doi: 10.1002/anie.201307387; y Durrant, y otros, *Molecular Cancer Therapeutics* 20.9 (2021): 1743-1754, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0175. Como otro ejemplo, para compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula

(**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, que pueden unirse selectivamente al estado GTP, la proteína KRas etiquetada con His puede cargarse previamente con el análogo de GTP GppNHp y después incubarse con un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para formar complejos. Después, puede realizarse un ensayo de competencia mediante la adición de Raf-RBD. La señal dependiente de la proximidad después de la adición de los

reactivos de detección de Alpha, comparada con la señal del mismo experimento mediante el uso de GDP en lugar de GppNHP, puede usarse para determinar un valor de IC_{50}. Ver, por ejemplo, la publicación internacional núm. WO 2021/085653. Se debe entender que en muchos casos, las tecnologías de etiquetado (por ejemplo, etiqueta FLAG, etiqueta His, biotinilación) pueden alterarse en un ensayo por un experto en la técnica. En algunas modalidades, un ensayo de interacción de cinasa RAF puede acoplarse con un ensayo de intercambio de nucleótidos; por ejemplo, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede incubarse con una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas desregulada, por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R o una proteína mutante KRas G12V)) y GDP, después puede introducirse GTP

(y opcionalmente, un GEF tal como SOS1). Después, las perlas aceptoras de RAF (por ejemplo, cRAF) (por ejemplo, perlas aceptoras etiquetadas con GST) pueden incubarse con la mezcla KRas, seguido de la introducción de perlas donantes (por ejemplo, perlas donantes de glutatión) y la medición se realiza mediante el uso de la tecnología ALPHASCREEN®. Como alternativa a la tecnología ALPHASCREEN®, puede usarse cualquier par FRET apropiado para realizar una fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea. Ver, por ejemplo, las publicaciones de los Estados Unidos núms. US 2018/0334454 y US 2021/0230142. Otro ensayo ilustrativo para medir la afinidad del complejo KRas:nucleótido por un RBD es incubar las células con un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, lisar las células, después extraer la KRas no unida al RBD mediante el uso de un RBD inmovilizado. Ver,

por ejemplo, la publicación de los Estados Unidos núm. US 2019/0233440. Como otro ejemplo, puede evaluarse el efecto de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, sobre la interacción entre KRas y Raf-RBD mediante el uso de la tecnología HiBiT y/o NANOBIT™, en donde dos partes de una enzima se fusionan o se insertan en dos proteínas de interés (por ejemplo, KRas y Raf-RBD); cuando las dos proteínas de interés están próximas, las dos partes de la enzima se complementan entre sí para completar una enzima que tiene actividad de señalización (por ejemplo, que produce luminiscencia). En algunos de dichos ensayos, la afinidad de las dos partes de la enzima puede ajustarse, por ejemplo, para reducir o eliminar la señal basada en la proximidad impulsada por las dos partes de la enzima. Ver, por ejemplo, Schwinn, y otros, *ACS Chemical Biology* 13.2 (2018): 467-474, doi:

10.1021/acschembio.7b00549. De manera similar, puede evaluarse el efecto de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, sobre la interacción entre KRas y Raf-RBD mediante el uso de la tecnología NANOBRET™, en donde dos partes del sistema de señalización (por ejemplo, una proteína y un ligando) se fusionan o se insertan en dos proteínas de interés (por ejemplo, KRas y Raf-RBD); cuando las dos proteínas de interés están próximas, las dos partes del sistema de señalización tienen actividad de señalización (por ejemplo, producen fluorescencia). Ver, por ejemplo, Durrant, y otros, *Molecular Cancer Therapeutics* 20.9 (2021): 1743-1754, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0175. En algunas modalidades, puede usarse un ensayo de interacción de cinasa RAF para determinar si un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-**

a1), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es selectivo por una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas desregulada, por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R o una proteína mutante KRas G12V)) en el estado unido a GDP o el estado unido a GTP.

La inhibición de la interacción entre la proteína KRas y Raf-RBD por los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**),

(**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, puede medirse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, mediante el uso de uno o más métodos descritos en la presente (por ejemplo, mediante el uso de los métodos descritos en el **ejemplo B3** o el **ejemplo B4** en la presente)).

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, modula la interacción entre la proteína KRas y una o más proteínas Raf. En algunas modalidades, los compuestos inhiben la interacción entre la proteína KRas y Raf-RBD con una IC_{50} de menos de 1 µM (por ejemplo, menos de 750 nM, menos de 500 nM o menos de 200 nM). En algunas modalidades, los compuestos inhiben la interacción entre la proteína KRas y Raf-RBD con una IC_{50} de menos de 200 nM (por ejemplo, menos de 150 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 10 nM, menos de 1 nM, menos

de 0,1 nM o menos de 0,01 nM). Por ejemplo, los compuestos inhiben la interacción entre la proteína KRas y Raf-RBD con una IC_{50} de 0,001 nM a 500 nM, de 0,005 nM a 100 nM, de 0,025 nM a 100 nM, de 0,1 nM a 50 nM o de 0,1 nM a 10 nM.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inhibe la interacción entre la proteína KRas y Raf-RBD con una IC_{50} de menos de 1 µM en ausencia de ciclofilina A (por ejemplo, menos de 750 nM, menos de 500 nM o menos de 200 nM). En algunas modalidades, los compuestos inhiben la interacción entre la proteína KRas y Raf-RBD con una IC_{50} de menos de 200 nM en ausencia de ciclofilina A (por ejemplo, menos de 150 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 10 nM, menos de 1 nM, menos de 0,1 nM o menos de 0,01 nM). Por ejemplo, los compuestos inhiben la interacción entre la proteína KRas y Raf-RBD con una IC_{50} de 0,001 nM a 500 nM, de 0,005 nM a

100 nM, de 0,025 nM a 100 nM, de 0,1 nM a 50 nM o de 0,1 nM a 10 nM en ausencia de ciclofilina A.

Otro ensayo ilustrativo para evaluar la potencia de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, incluye medir la fosforilación de una cinasa aguas abajo, tal como ERK (por ejemplo, ERK1 y/o ERK2) o MEK. Dichos ensayos pueden usarse para medir la inhibición de la actividad de señalización de KRas, por ejemplo, en una línea celular (por ejemplo, PSN1, HUPT3, KP2, CAL62, TCCPAN2, PK8, PATC50, H358, MIAPaCa-2, CALU1 AGS, A427, ASPC1, HKA1, KMS20, A549, LS123, HTK, H727, HCT116, H460, A375, NCI-H1993, PC9, MKN1, NCI-H211, NCI-H424 y/o NCI-H526). Por ejemplo, las células pueden ponerse en contacto con un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o

(**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)) o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, durante un periodo de tiempo, después se lisan o se permeabilizan, y puede determinarse el contenido total de ERK o MEK y fosfoERK o fosfoMEK (por ejemplo, mediante el uso de anticuerpos, o un kit, tal como Invitrogen InstantOne ERK1/ERK2 (Phospho) [pT202/pY204]/[pT185/pY187] ELISA o MesoScale Discovery p/t ERK1/2). En algunas modalidades, pueden usarse múltiples concentraciones de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-**

e))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para construir una curva de respuesta a la dosis. En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, inhiben la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R o una proteína mutante KRas G12V)) con una IC_{50} de menos de 1 μM (por ejemplo, menos de 750 nM, menos de 500 nM o menos de 200 nM). En algunas modalidades, los compuestos inhiben la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R o una proteína mutante KRas G12V)) con una IC_{50} de menos de 200 nM (por ejemplo, menos de 150 nM, menos de 200 nM, menos de 100

nM, menos de 10 nM, menos de 1 nM). Por ejemplo, los compuestos pueden inhibir la fosforilación de ERK en una línea celular que expresa una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R o una proteína mutante KRas G12V)) con una IC_{50} de 0,1 nM a 100 nM, de 0,1 nM a 50 nM, de 1 nM a 50 nM o de 1 nM a 20 nM.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede inhibir selectivamente una o más proteínas KRas mutantes sobre la proteína KRas de tipo silvestre. La selectividad entre la proteína KRas de tipo silvestre y una proteína KRas mutante como se describe en la presente puede medirse mediante el uso de ensayos de proliferación celular, donde la proliferación celular es dependiente de la actividad de señalización. Por ejemplo, pueden usarse células HEK293

transfectadas con una versión adecuada de células KRas de tipo silvestre, o células HEK293 transfectadas con KRas que contienen una o más mutaciones como se describe en la presente (por ejemplo, una mutación G12D, una mutación G12R o una mutación G12V). Los ensayos de proliferación se realizan en un intervalo de concentraciones de inhibidor (por ejemplo, 10 µM, 3 µM, 1,1 µM, 330 nM, 110 nM, 33 nM, 11 nM, 3 nM, 1 nM) y se calcula una EC_{50}.

Ver también los ensayos descritos en las publicaciones internacionales núms. WO 2021/120890; WO 2021/041671; y publicaciones de los Estados Unidos núms. US 2021/0130369; US 2021/0179633; US 2018/0334454; y US 2021/0122764.

Los parámetros farmacocinéticos de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden evaluarse en un modelo animal, por ejemplo, un modelo

de ratón, un modelo de rata, un modelo de perro, o un modelo de primate no humano (por ejemplo, mono Cynomolgus). Los parámetros farmacocinéticos, lo que incluye aclaramiento (CL), volumen de distribución (V_d), concentración plasmática máxima ($C_{máx}$), tiempo de concentración plasmática máxima ($t_{máx}$), semivida ($t_{1/2}$), área bajo la curva (AUC) y biodisponibilidad oral (%F) pueden calcularse mediante el uso de, por ejemplo, un modelo no compartimental. En algunas modalidades, puede usarse un compuesto de referencia (por ejemplo, un primer inhibidor de KRas (por ejemplo, MRTX1133)) como un comparador. Ver, por ejemplo, el ejemplo 3 ("Experimentos farmacocinéticos en ratones") de la publicación internacional núm. WO 2023/098425.

Ciertos parámetros farmacocinéticos de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden evaluarse en hepatocitos, tales como en hepatocitos de ratón,

rata, perro, primate no humano (por ejemplo, mono Cynomolgus) o humanos. Pueden calcularse los parámetros farmacocinéticos, lo que incluye el aclaramiento (CL) y la semivida ($t_{1/2}$). En algunas modalidades, puede usarse un compuesto de referencia (por ejemplo, un primer inhibidor de KRas (por ejemplo, MRTX1133)) como un comparador. Ver, por ejemplo, el ejemplo VI ("Estabilidad metabólica microsomal hepática") de la publicación internacional núm. WO 2023/284881.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden exhibir una inhibición potente y selectiva de una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas de tipo silvestre y/o una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))). En algunas

modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede inhibir selectivamente una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas de tipo silvestre y/o una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) sobre otra GTPasa o no GTPasa objetivo. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente pueden exhibir potencia nanomolar contra una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas de tipo silvestre y/o una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con actividad mínima contra GTPasas

relacionadas (por ejemplo, proteína NRas de tipo silvestre y/o proteína HRas de tipo silvestre).

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una mayor inhibición de una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas de tipo silvestre y/o una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con relación a la inhibición de una GTPasa relacionada (por ejemplo, proteína NRas de tipo silvestre y/o proteína HRas de tipo silvestre). En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**),

(**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición al menos 2 veces, 3 veces, 5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces o 100 veces mayor de una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas de tipo silvestre y/o una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con relación a la inhibición de una GTPasa relacionada (por ejemplo, proteína NRas de tipo silvestre y/o proteína HRas de tipo silvestre). En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-**

b2)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición hasta 10 000 veces mayor de una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas de tipo silvestre y/o una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con relación a la inhibición de una GTPasa relacionada (por ejemplo, proteína NRas de tipo silvestre y/o proteína HRas de tipo silvestre).

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 10 veces mayor de una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas de tipo silvestre y/o una proteína KRas mutante (por

ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con relación a la inhibición de una GTPasa relacionada (por ejemplo, proteína NRas de tipo silvestre y/o proteína HRas de tipo silvestre). En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 100 veces mayor de una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas de tipo silvestre y/o una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con relación a la inhibición de una GTPasa relacionada (por ejemplo, proteína NRas de tipo silvestre y/o proteína HRas de tipo silvestre). En algunas

modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición de aproximadamente 100 veces a aproximadamente 1000 veces mayor de una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas de tipo silvestre y/o una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con relación a la inhibición de una GTPasa relacionada (por ejemplo, proteína NRas de tipo silvestre y/o proteína HRas de tipo silvestre). En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por

ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición de aproximadamente 1000 veces a aproximadamente 10 000 veces mayor de una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas de tipo silvestre y/o una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con relación a la inhibición de una GTPasa relacionada (por ejemplo, proteína NRas de tipo silvestre y/o proteína HRas de tipo silvestre).

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden exhibir una

inhibición potente y selectiva de una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))). En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede inhibir selectivamente una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) sobre otra GTPasa o no GTPasa objetivo. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente pueden exhibir potencia nanomolar contra una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una

proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con actividad mínima contra GTPasas relacionadas (por ejemplo, proteína KRas de tipo silvestre, proteína NRas de tipo silvestre y/o proteína HRas de tipo silvestre).

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una mayor inhibición de una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V)) con relación a la inhibición de la proteína KRas de tipo silvestre. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-**

b3), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir un inhibición al menos 2 veces, 3 veces, 5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces, o 100 veces mayor de una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V)) con relación a la inhibición de la proteína KRas de tipo silvestre. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-**

a), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición hasta 10 000 veces mayor de una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V)) con relación a la inhibición de la proteína KRas de tipo silvestre.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 10 veces mayor de una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V)) con relación a la inhibición de la proteína KRas de

tipo silvestre. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 100 veces mayor de una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V)) con relación a la inhibición de la proteína KRas de tipo silvestre. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-**

b1), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición de aproximadamente 100 veces a aproximadamente 1000 veces mayor de una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V)) con relación a la inhibición de la proteína KRas de tipo silvestre. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición de aproximadamente 1000 veces a aproximadamente 10 000 veces mayor de una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una

proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V)) con relación a la inhibición de la proteína KRas de tipo silvestre.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir potencia nanomolar contra una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con actividad mínima contra la proteína NRas de tipo silvestre y/o la proteína HRas de tipo silvestre En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**)

(por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una mayor inhibición de una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con relación a la inhibición de la proteína NRas de tipo silvestre y/o la proteína HRas de tipo silvestre. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir

una inhibición al menos 2 veces, 3 veces, 5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces o 100 veces mayor de una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con relación a la inhibición de la proteína NRas de tipo silvestre y/o la proteína HRas de tipo silvestre. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición hasta 1000 veces mayor de una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con relación a la inhibición de la proteína NRas de tipo silvestre y/o la proteína HRas

de tipo silvestre. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición hasta 10 000 veces mayor de una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con relación a la inhibición de la proteína NRas de tipo silvestre y/o la proteína HRas de tipo silvestre.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**),

(**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 10 veces mayor de una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con relación a la inhibición de la proteína NRas de tipo silvestre y/o la proteína HRas de tipo silvestre. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición de aproximadamente 10 veces a aproximadamente

100 veces mayor de una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con relación a la inhibición de la proteína HRas de tipo silvestre y/o la proteína NRas de tipo silvestre. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**)))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición de aproximadamente 100 veces a aproximadamente 1000 veces mayor de una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con relación a la inhibición de la proteína NRas

de tipo silvestre y/o la proteína HRas de tipo silvestre. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede exhibir una inhibición de aproximadamente 1000 veces a aproximadamente 10 000 veces mayor de una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R y/o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D y/o una proteína mutante KRas G12V))) con relación a la inhibición de la proteína NRas de tipo silvestre y/o la proteína HRas de tipo silvestre.

Los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo,

fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para tratar enfermedades y trastornos, lo que incluye enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, malformaciones arteriovenosas o síndrome de Noonan), endometriosis, una enfermedad inflamatoria y/o autoinmunitaria (por ejemplo, un síndrome no maligno de autoinmunidad y homeostasis leucocitaria anómala), y trastornos proliferativos tales como cánceres, lo que incluye cánceres hematológicos y tumores sólidos (por ejemplo, tumores sólidos avanzados). En algunas modalidades, las enfermedades y trastornos son enfermedades y trastornos asociados a KRas (por ejemplo, enfermedades o trastornos asociados a KRas mutantes (por ejemplo, enfermedades o trastornos asociados a KRas G12D, KRas G12R o KRas G12V)).

En ciertas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**),

(**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de este, son útiles para prevenir enfermedades y trastornos como se define en la presente (por ejemplo, una enfermedad cardiovascular, endometriosis, y una enfermedad inflamatoria y/o autoinmunitaria, o cáncer).

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, la enfermedad inflamatoria y/o autoinmunitaria es una enfermedad leucoproliferativa autoinmunitaria asociada a RAS. Ver, por ejemplo, Niemela y otros, *Blood*. 2011; 117(10):2883-6, doi: 10.1182/blood-2010-07-295501.

En algunas modalidades, el sujeto se ha identificado o diagnosticado como que tiene un cáncer con una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) (por ejemplo, determinada mediante el uso de un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un cáncer (por ejemplo, una muestra de tumor) que tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) (por ejemplo, determinada mediante el uso de un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). El sujeto puede ser un sujeto con

un cáncer (por ejemplo, una o más muestras de tumor) que es positivo para una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) (por ejemplo, identificado como positivo mediante el uso de un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyo cáncer (por ejemplo, una muestra de tumor) tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) (por ejemplo, cuando el cáncer (por ejemplo, una muestra de tumor) se identifica como tal mediante el uso de un kit o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a una KRas mutante. En algunas modalidades, el sujeto tiene un registro clínico que indica que el sujeto tiene un cáncer (por ejemplo, una muestra de tumor) que tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) (y opcionalmente el registro clínico indica que el sujeto debe tratarse con cualquiera de los compuestos y/o composiciones proporcionados en la presente).

En algunas de dichas modalidades, el cáncer (por ejemplo, una muestra de tumor) tiene una mutación KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12X, una mutación KRas G13X y una mutación KRas Q61X. En algunas modalidades, una mutación KRas se selecciona del grupo que consiste en: una mutación KRas G12A, una mutación

KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas G13D, una mutación KRas G13V, una mutación KRas Q61E, una mutación KRas Q61H, una mutación KRas Q61K, una mutación KRas Q61L, una mutación KRas Q61P y una mutación KRas Q61R. En algunas modalidades, una mutación KRas se selecciona del grupo que consiste en: una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12S y una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer (por ejemplo, una muestra de tumor) tiene una mutación KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R y una mutación KRas G12V.

En algunas modalidades, el cáncer (por ejemplo, una muestra de tumor) tiene una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V). En algunas modalidades, el cáncer (por ejemplo, una muestra de tumor) tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer (por ejemplo, una muestra de tumor) tiene una mutación KRas G12D. En algunas modalidades, el cáncer (por ejemplo, una muestra de tumor) tiene una mutación KRas G12R. En algunas modalidades, el cáncer (por ejemplo, una muestra de tumor) tiene una mutación KRas G12V.

El término “cáncer asociado a KRas”, como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una desregulación de un gen *KRAS*, una proteína KRas, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera (por ejemplo, uno o más) de los mismos (por ejemplo, cualquiera de los tipos de desregulaciones de un gen *KRAS*, una proteína KRas, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos descritos en la presente). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas se describen en la presente.

El término “cáncer asociado a KRas mutante”, como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas mutante se describen en la presente.

El término “cáncer asociado a KRas G12X”, como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas G12X (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación G12X en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación G12X). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas G12X se describen en la presente.

El término “cáncer asociado a KRas G12A”, como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o

que tienen una mutación KRas G12A (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación G12A en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación G12A). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas G12A se describen en la presente.

El término "cáncer asociado a KRas G12C", como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas G12C (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación G12C en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación G12C). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas G12C se describen en la presente.

El término "cáncer asociado a KRas G12D", como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas G12D (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación G12D en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación G12D). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas G12D se describen en la presente.

El término "cáncer asociado a KRas G12R", como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas G12R (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación G12R en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación G12R). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas G12R se describen en la presente.

El término “cáncer asociado a KRas G12S”, como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas G12S (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación G12S en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación G12S). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas G12S se describen en la presente.

El término “cáncer asociado a KRas G12V”, como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas G12V (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación G12V en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación G12V). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas G12V se describen en la presente.

El término “cáncer asociado a KRas G13X”, como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas G13X (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación G13X en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación G13X). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas G13X se describen en la presente.

El término “cáncer asociado a KRas G13C”, como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas G13C (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación G13C en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una

mutación G13C). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas G13C se describen en la presente.

El término "cáncer asociado a KRas G13D", como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas G13D (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación G13D en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación G13D). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas G13D se describen en la presente.

El término "cáncer asociado a KRas G13V", como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas G13V (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación G13V en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación G13V). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas G13V se describen en la presente.

El término "cáncer asociado a KRas Q61X", como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas Q61X (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación Q61X en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación Q61X). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas Q61X se describen en la presente.

El término "cáncer asociado a KRas Q61E", como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas Q61E (por ejemplo, un gen *KRAS*

que tiene una mutación que corresponde a una mutación Q61E en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación Q61E). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas Q61E se describen en la presente.

El término "cáncer asociado a KRas Q61H", como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas Q61H (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación Q61H en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación Q61H). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas Q61H se describen en la presente.

El término "cáncer asociado a KRas Q61K", como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas Q61K (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación Q61K en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación Q61K). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas Q61K se describen en la presente.

El término "cáncer asociado a KRas Q61L", como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas Q61L (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación Q61L en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación Q61L). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas Q61L se describen en la presente.

El término “cáncer asociado a KRas Q61P”, como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas Q61P (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación Q61P en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación Q61P). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas Q61P se describen en la presente.

El término “cáncer asociado a KRas Q61R”, como se usa en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación KRas Q61R (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación Q61R en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación Q61R). Ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a KRas Q61R se describen en la presente.

Dichas mutaciones pueden asociarse con el desarrollo de una variedad de cánceres. Ver, por ejemplo, Hunter y otros, *Mol Cancer Res*. 2015;13(9):1325-35, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-15-0203.

En la presente se proporcionan métodos para tratar un cáncer en un sujeto que necesita dicho tratamiento, los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**)

(por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de esta. En algunas modalidades, el sujeto no ha recibido tratamiento previo con respecto al cáncer. En algunas modalidades, el sujeto ha recibido una o más líneas de terapia previa para el cáncer.

En la presente se proporcionan, además, métodos para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de esta, como monoterapia. En algunas modalidades, el sujeto no ha recibido

tratamiento previo con respecto al cáncer. En algunas modalidades, el sujeto ha recibido una o más líneas de terapia previa para el cáncer.

En la presente se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de esta, para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres proporcionados en la presente.

En la presente se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o

fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de esta, como medicamento para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres proporcionados en la presente.

En la presente se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres proporcionados en la presente.

En la presente se proporciona un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo,

fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de esta, para su uso como medicamento. En la presente también se proporciona un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de esta, para su uso como medicamento para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres proporcionados en la presente.

En la presente se proporciona un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de esta, para usar en el tratamiento de un cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres proporcionados en la presente.

Como se usa en la presente, “monoterapia”, cuando se refiere a un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-**

a), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, significa que el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es el único agente terapéutico o terapia (por ejemplo, agente o terapia contra el cáncer) administrado al sujeto durante el ciclo de tratamiento (por ejemplo, no se administran al sujeto agentes terapéuticos dirigidos, agentes contra el cáncer, agentes quimioterapéuticos, o inhibidores de puntos de control adicionales durante el ciclo de tratamiento). Como entendería un experto en la técnica, la monoterapia no excluye la administración conjunta de medicamentos para el tratamiento de efectos secundarios o síntomas generales asociados con el cáncer o el tratamiento, tales como dolor, erupción cutánea, edema, fotosensibilidad, prurito, decoloración de la piel, fragilidad del cabello, pérdida de cabello, uñas frágiles,

uñas agrietadas, uñas descoloridas, cutículas hinchadas, fatiga, pérdida de peso, malestar general, disnea, infección, anemia, o síntomas gastrointestinales, lo que incluye náuseas, diarrea, y ausencia de apetito.

Como se usa en la presente, "el sujeto recibió previamente uno o más agentes terapéuticos o terapias para el cáncer" significa que al sujeto se le administró previamente uno o más agentes terapéuticos o terapias (por ejemplo, agente o terapia anticancerígena) para el cáncer que no sea un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, durante un ciclo de tratamiento anterior. En algunas modalidades, el sujeto no puede tolerar uno o más agentes terapéuticos o terapias administradas previamente para el cáncer. En algunas modalidades, el sujeto no respondió a uno o más agentes terapéuticos o terapias administradas previamente para el cáncer. En algunas modalidades, el sujeto

no respondió adecuadamente a uno o más agentes terapéuticos o terapias administradas previamente para el cáncer. En algunas modalidades, el sujeto dejó de responder a uno o más agentes terapéuticos o terapias administradas previamente para el cáncer. En algunas modalidades, la falta de respuesta, una respuesta inadecuada o una respuesta interrumpida puede determinarse mediante criterios objetivos (por ejemplo, volumen del tumor o mediante criterios tales como RECIST 1.1). En algunas modalidades, el médico del sujeto puede determinar la falta de respuesta, una respuesta inadecuada o una respuesta interrumpida.

Como se usa en la presente, “el sujeto es virgen a tratamiento previo con respecto al cáncer” significa que al sujeto no se le administró previamente uno o más agentes terapéuticos o terapias para el cáncer.

Para cualquiera de los tumores sólidos descritos en la presente, los tumores sólidos pueden ser tumores primarios o tumores metastásicos (o secundarios). Como se usa en la presente, los tumores “primarios” son aquellos ubicados en el sitio donde el tumor comenzó a crecer (es decir, donde se originó). Como se usa en la presente, los tumores “metastásicos” (o “secundarios”) son aquellos que se han extendido a otras partes del cuerpo desde el sitio original del tumor. En algunas modalidades, los tumores metastásicos o secundarios son el mismo tipo de cáncer que el tumor primario. En algunas modalidades, los tumores

metastásicos o secundarios no son genéticamente idénticos al tumor primario.

En la presente se proporciona un método para tratar un cáncer en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende a) detectar una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación) en una muestra del sujeto (por ejemplo, detectar un gen *KRAS* con una mutación correspondiente a una mutación en la proteína KRas y/o detectar una proteína KRas con una mutación, un aumento del número de copias del gen *KRAS* y/o un aumento en la expresión de ARNm o la proteína KRas); y b) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))) o una sal farmacéuticamente aceptable

de este. En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Por ejemplo, en la presente se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un

cáncer asociado a KRas G12V))) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, los métodos comprenden a) detectar una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación) en una muestra del sujeto (por ejemplo, detectar un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una mutación en la proteína KRas y/o detectar una proteína KRas que tiene una mutación, un aumento del número de copias del gen *KRAS* y/o un aumento en la expresión de ARNm o la proteína KRas); y b) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el cáncer (por ejemplo,

cáncer asociado a KRas (por ejemplo, cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V)))) es un cáncer de mama (por ejemplo, carcinoma invasivo de mama, carcinoma ductal invasivo de mama), cáncer de tejido del sistema nervioso central o periférico (por ejemplo, cáncer de cerebro (por ejemplo, astrocitoma, glioblastoma, glioma, oligoastrocitoma)), cáncer endocrino o neuroendocrino (por ejemplo, cáncer adrenal (por ejemplo, carcinoma adrenocortical, feocromocitoma, paraganglioma), tumores neuroendocrinos múltiples de tipo I y tipo II, cáncer de paratiroides, tumores hipofisarios, cáncer de tiroides (por ejemplo, cáncer de tiroides papilar)), cáncer ocular (por ejemplo, cáncer uveal (por ejemplo, melanoma uveal)), cáncer gastrointestinal (por ejemplo, cáncer anal, cáncer de vías biliares (por ejemplo, colangiocarcinoma), cáncer colorrectal (por ejemplo, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma rectal, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma mucinoso), cáncer de esófago (por ejemplo, adenocarcinoma esofágico), cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular, cáncer de vías biliares intrahepáticas), cáncer de páncreas (por ejemplo, adenocarcinoma pancreático, cáncer de células de los islotes

pancreáticos), cáncer de intestino delgado o cáncer de estómago (por ejemplo, adenocarcinoma de estómago, carcinoma de células en anillo de sello del estómago)), cáncer genitourinario (por ejemplo, cáncer de vejiga (por ejemplo, carcinoma urotelial de vejiga), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma renal de células claras, carcinoma renal de células papilares, cromófobo renal), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata), cáncer de testículo (por ejemplo, tumores testiculares de células germinales, seminoma), o cáncer de uréter), cáncer ginecológico (por ejemplo, cáncer de cuello uterino (por ejemplo, carcinoma cervical de células escamosas, adenocarcinoma endocervical, carcinoma mucinoso), cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer seroso de ovario, cistoadenocarcinoma seroso de ovario), cáncer uterino (por ejemplo, carcinosarcoma uterino, carcinoma endometrioide uterino, carcinoma seroso uterino, carcinoma seroso papilar uterino, carcinoma endometrial del cuerpo uterino), o cáncer vulvar), cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de oído (por ejemplo, cáncer de oído medio), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de cavidad nasal, cáncer de boca, cáncer de faringe (por ejemplo, cáncer de hipofaringe, cáncer de nasofaringe, cáncer de orofaringe), cáncer hematológico (por ejemplo, leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) (por ejemplo, ALL con cromosoma Filadelfia positivo), leucemia mieloide aguda (AML)

(por ejemplo, leucemia promielocítica aguda (APL)), leucemia mieloide crónica (CML)), linfoma (por ejemplo, linfoma de Hodgkin (por ejemplo, linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (NLPHL)), linfoma no Hodgkin (por ejemplo, linfoma de Burkitt (BL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma folicular (FL), linfoma intravascular de células B grandes (IVLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico pequeño (SLL))), o mieloma (por ejemplo, mieloma múltiple)), tumores de Li-Fraumeni, cáncer de mesenterio (por ejemplo, cáncer de epiplón, cáncer peritoneal), cáncer pleural, cáncer respiratorio (por ejemplo, cáncer de laringe, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma escamoso de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, mesotelioma, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC)), cáncer de tráquea), sarcoma (por ejemplo, cáncer de hueso (por ejemplo, osteosarcoma, condrosarcoma) o sarcoma de tejidos blandos (sarcoma de Ewing, leiomiosarcoma, mixofibrosarcoma, rabdomiosarcoma)), cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer de timo (por ejemplo, timoma) o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el cáncer (por ejemplo, cáncer asociado a KRas (por ejemplo, cáncer asociado a KRas mutante)) es un cáncer hematológico, un cáncer de tejidos blandos, un cáncer de las vías biliares, un cáncer de vejiga, un cáncer de cerebro, un cáncer de mama, un cáncer de cuello uterino, un cáncer de colon, un cáncer de

endometrio, un cáncer de esófago, un cáncer de riñón, un cáncer de hígado, un cáncer de pulmón, un carcinoma mucinoso, un cáncer rectal, un cáncer de ovario, un cáncer de páncreas, un cáncer de próstata, un cáncer rectal, un cáncer de piel, un cáncer de estómago, un cáncer testicular, un cáncer de timo, un cáncer de tiroides, un cáncer urotelial o un cáncer de útero. En algunas modalidades, el cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12X))) es un cáncer hematológico, un cáncer de las vías biliares, un cáncer de cerebro, un cáncer de mama, un cáncer de cuello uterino, un cáncer de colon, un cáncer de endometrio, un cáncer de esófago, un cáncer de riñón, un cáncer de hígado, un cáncer de pulmón, un carcinoma mucinoso, un cáncer de páncreas, un cáncer de próstata, un cáncer rectal, un cáncer testicular (por ejemplo, seminoma), un cáncer de piel, un cáncer de estómago, un cáncer de timo, un cáncer de tiroides, un cáncer urotelial o un cáncer de útero.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer hematológico, un cáncer de cerebro, un cáncer de cuello uterino, un cáncer de colon, un cáncer de endometrio, un cáncer de esófago, un cáncer de riñón, un cáncer de hígado, un cáncer de pulmón, un carcinoma mucinoso, un cáncer de páncreas, un cáncer de próstata, un cáncer rectal, un cáncer de piel, un cáncer de estómago, un cáncer de timo,

un cáncer urotelial o un cáncer de útero. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer hematológico, un cáncer de vejiga, un cáncer de las vías biliares, un cáncer de colon, un cáncer de ovario, un cáncer de páncreas, un cáncer de próstata, un cáncer rectal, un cáncer de piel o un cáncer testicular. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12R.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer hematológico, un cáncer de vejiga, un cáncer de las vías biliares, un cáncer de cerebro, un cáncer de mama, un cáncer de cuello uterino, un cáncer de colon, un cáncer de endometrio, un cáncer de esófago, un cáncer de riñón, un cáncer de hígado, un cáncer de pulmón, un carcinoma mucinoso, un cáncer de ovario, un cáncer de páncreas, un cáncer rectal, un cáncer de piel, un cáncer de estómago, un cáncer testicular (por ejemplo, seminoma), un cáncer de timo o un cáncer de útero. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a G12V.

En algunas modalidades, el cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G13X))) es un cáncer hematológico, un cáncer de tejido blando, un cáncer de cuello uterino, un cáncer de colon, un cáncer de endometrio, un cáncer de hígado, un cáncer de pulmón, un cáncer de páncreas, un cáncer rectal, un cáncer

de piel, cáncer de estómago o un cáncer urotelial. En algunas modalidades, el cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas Q61X)) es un cáncer de vejiga, un cáncer de colon, un cáncer de pulmón, un cáncer de ovario, un cáncer rectal, un cáncer de tiroides o un cáncer de útero. En algunas modalidades, el cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado con la amplificación de KRas (por ejemplo, un cáncer asociado con la amplificación de KRas de tipo silvestre)) es un cáncer colorrectal, un cáncer gástrico, un cáncer gastroesofágico, un carcinoma escamoso de cabeza y cuello o un cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC). Véase, por ejemplo, la base de datos pública cBioPortal.

En algunas modalidades, el cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante)) es un cáncer de páncreas o un cáncer de páncreas metastásico. En algunas modalidades, el cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante)) es un adenocarcinoma pancreático ductal (PDAC). En algunas de dichas modalidades, el cáncer de páncreas es un cáncer asociado a KRas G12R.

En algunas modalidades, el cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante)) es un adenocarcinoma de pulmón en etapa avanzada.

En algunas modalidades, el cáncer es un tumor sólido. En algunas modalidades, el tumor sólido tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas). Por ejemplo, el tumor sólido tiene una mutación de KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12S y una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, el tumor sólido tiene una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R o una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, el tumor sólido tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, el tumor sólido tiene una mutación KRas G12D. En algunas modalidades, el tumor sólido tiene una mutación KRas G12R. En algunas modalidades, el tumor sólido tiene una mutación KRas G12V.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un tumor sólido en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)),

fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En la presente se proporciona además, un método para tratar un tumor sólido en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12S, o una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente.

Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un tumor sólido en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D o KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un tumor sólido en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-**

b), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un tumor sólido en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12R en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente.

Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un tumor sólido en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de vejiga. En algunas modalidades, el cáncer de vejiga tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas). Por ejemplo, el cáncer de vejiga tiene una mutación de KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13D y una mutación KRas Q61H. En algunas modalidades, el cáncer de vejiga tiene una mutación KRas

G12D, una mutación KRas G12R o una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer de vejiga tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer de vejiga tiene una mutación KRas G12D. En algunas modalidades, el cáncer de vejiga tiene una mutación KRas G12R. En algunas modalidades, el cáncer de vejiga tiene una mutación KRas G12V.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de vejiga en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En la

presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de vejiga en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13D, o una mutación KRas Q61H en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de vejiga en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D o KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**),

(**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de vejiga en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**),

(**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de vejiga en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12R en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de vejiga en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por

ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de cuello uterino. En algunas modalidades, el cáncer de cuello uterino tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas). Por ejemplo, el cáncer de cuello uterino tiene una mutación de KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12V y una mutación KRas G13D. En algunas modalidades, el cáncer de cuello uterino tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer de cuello uterino tiene una mutación KRas G12D. En algunas modalidades, el cáncer de cuello uterino tiene una mutación KRas G12V.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de cuello uterino en un sujeto que

lo necesita, el método comprende: (a) detectar una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de cuello uterino en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12V, o una mutación KRas G13D en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula

(**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de cuello uterino en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,

o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de cuello uterino en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de cuello uterino en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**),

(**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de colorrectal. En algunas modalidades, el cáncer colorrectal tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas). Por ejemplo, el cáncer colorrectal tiene una mutación de KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas G13D, una mutación KRas G13V, una mutación KRas Q61E, una mutación KRas Q61H, una mutación KRas Q61K, una mutación KRas Q61L, una mutación KRas Q61P y una mutación KRas Q61R. En algunas modalidades, el cáncer colorrectal tiene una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R o una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer colorrectal tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas

G12V. En algunas modalidades, el cáncer colorrectal tiene una mutación KRas G12D. En algunas modalidades, el cáncer colorrectal tiene una mutación KRas G12V.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer colorrectal en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer colorrectal en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación

KRas G12R, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas G13D, una mutación KRas G13V, una mutación KRas Q61E, una mutación KRas Q61H, una mutación KRas Q61K, una mutación KRas Q61L, una mutación KRas Q61P, o una mutación KRas Q61R en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer colorrectal en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**),

(**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer colorrectal en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**),

(**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer colorrectal en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12R en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer colorrectal en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por

ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de endometrio. En algunas modalidades, el cáncer de endometrio tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas). Por ejemplo, el cáncer de endometrio tiene una mutación de KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas G13D, una mutación KRas G13V, una mutación KRas Q61H y una mutación KRas Q61L. En algunas modalidades, el cáncer de endometrio tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer de endometrio tiene una mutación KRas G12D. En algunas modalidades, el cáncer de endometrio tiene una mutación KRas G12V.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de endometrio en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de endometrio en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas G13D, una mutación KRas G13V, una mutación KRas Q61H, o una mutación KRas Q61L en una muestra del

sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de endometrio en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**),

(**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de endometrio en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de endometrio en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a)

detectar una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de esófago o estómago. En algunas modalidades, el cáncer de esófago o estómago tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas). Por ejemplo, el cáncer de esófago o estómago tiene una mutación de KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas G13D y una mutación KRas Q61H. En algunas modalidades, el cáncer de esófago o estómago tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V. En algunas

modalidades, el cáncer de esófago o estómago tiene una mutación KRas G12D. En algunas modalidades, el cáncer de esófago o estómago tiene una mutación KRas G12V.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de esófago o estómago en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de esófago o estómago en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12S, una

mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas G13D, o una mutación KRas Q61H en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de esófago o estómago en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-

a2), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de esófago o estómago en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente.

Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de esófago o estómago en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente.

En algunas modalidades, el cáncer es una leucemia. En algunas modalidades, la leucemia tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas). Por ejemplo, la leucemia tiene una mutación de KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas G13D,

una mutación KRas G13V, una mutación KRas Q61E, una mutación KRas Q61H, una mutación KRas Q61K, una mutación KRas Q61L, una mutación KRas Q61P y una mutación KRas Q61R. En algunas modalidades, la leucemia tiene una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R o una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, la leucemia tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, la leucemia tiene una mutación KRas G12D. En algunas modalidades, la leucemia tiene una mutación KRas G12R. En algunas modalidades, la leucemia tiene una mutación KRas G12V.

En la presente se proporciona además, un método para tratar una leucemia en un sujeto que la necesita, el método comprende: (a) detectar una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de

estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En la presente se proporciona además, un método para tratar una leucemia en un sujeto que la necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas G13D, una mutación KRas G13V, una mutación KRas Q61E, una mutación KRas Q61H, una mutación KRas Q61K, una mutación KRas Q61L, una mutación KRas Q61P, o una mutación KRas Q61R en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar una leucemia en un sujeto que la necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas

G12D o una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar una leucemia en un sujeto que la necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por

ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar una leucemia en un sujeto que la necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12R en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar una leucemia en un sujeto que la necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de

fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente.

En algunas modalidades, el cáncer es un melanoma. En algunas modalidades, el melanoma tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas). Por ejemplo, el melanoma tiene una mutación de KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G13D, una mutación KRas G13V, una mutación KRas Q61K, una mutación KRas Q61L y una mutación KRas Q61R. En algunas modalidades, el melanoma tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12R. En algunas modalidades, el melanoma tiene una mutación KRas G12D. En algunas modalidades, el melanoma tiene una mutación KRas G12R.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un melanoma en un sujeto que lo necesita, el

método comprende: (a) detectar una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En la presente se proporciona además, un método para tratar un melanoma en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G13D, una mutación KRas G13V, una mutación KRas Q61K, una mutación KRas Q61L, o una mutación KRas Q61R en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**),

(**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un melanoma en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable

de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un melanoma en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12R en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas). En algunas modalidades, el cáncer de pulmón (por ejemplo, el cáncer de pulmón de células no pequeñas) tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas). Por ejemplo, el cáncer de pulmón (por ejemplo, el cáncer de pulmón de células no pequeñas) tiene

una mutación de KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas G13D, una mutación KRas Q61H y una mutación KRas Q61L. En algunas modalidades, el cáncer de pulmón tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer de pulmón tiene una mutación KRas G12D. En algunas modalidades, el cáncer de pulmón tiene una mutación KRas G12V.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de pulmón (por ejemplo, el cáncer de pulmón de células no pequeñas) en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal

farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de pulmón (por ejemplo, el cáncer de pulmón de células no pequeñas) en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas G13D, una mutación KRas Q61H, o una mutación KRas Q61L en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de pulmón en un sujeto que lo

necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de pulmón en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo,

fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de pulmón en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de páncreas. En algunas modalidades, el cáncer de páncreas tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas). Por ejemplo, el cáncer de páncreas tiene una mutación de KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas Q61H y una mutación KRas Q61R. En algunas modalidades, el cáncer de páncreas tiene una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R o una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer de páncreas tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer de páncreas tiene una mutación KRas G12D. En algunas modalidades, el cáncer de páncreas tiene una mutación KRas G12R. En algunas modalidades, el cáncer de páncreas tiene una mutación KRas G12V.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de páncreas en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o

(**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de páncreas en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas Q61H, o una mutación KRas Q61R en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo,

fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de páncreas en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de páncreas en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación

KRas G12D o una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de páncreas en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12D en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo,

fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de páncreas en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12R en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer de páncreas en un sujeto que lo

necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas modalidades, el cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas). Por ejemplo, el cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) tiene una mutación de KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas Q61L, una mutación KRas Q61P y una mutación KRas Q61R. En algunas modalidades,

el cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) tiene una mutación KRas G12R o una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) tiene una mutación KRas G12R. En algunas modalidades, el cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) tiene una mutación KRas G12V.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En la presente se proporciona además, un método para tratar un

cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas Q61L, una mutación KRas Q61P, o una mutación KRas Q61R en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12R en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**),

(**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. Adicionalmente, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar una mutación KRas G12V en una muestra del sujeto, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-**

a), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de vejiga en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas modalidades, el método comprende además determinar que el cáncer de vejiga tiene una mutación de KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13D y una mutación KRas Q61H. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C,

un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, un cáncer asociado a KRas G12V, un cáncer asociado a KRas G13D o un cáncer asociado a KRas Q61H. En algunos aspectos de esta modalidad, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12R. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas G13D, un inhibidor de KRas Q61H, o dos o más de estos. En algunos aspectos de esta modalidad, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-**

a1), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12R, y/o un inhibidor de KRas G12V. En algunos aspectos de esta modalidad, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de cuello uterino en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas modalidades, el método comprende además determinar que el cáncer de cuello uterino tiene una mutación de KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12V y una mutación KRas G13D. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12V o un cáncer asociado a KRas G13D. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D. En

algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas G13D, o dos o más de estos. En algunos aspectos de esta modalidad, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de

estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer colorrectal en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas modalidades, el método comprende, además, determinar que el cáncer colorrectal tiene una mutación KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas G13D, una mutación KRas G13V, una mutación KRas Q61E, una mutación KRas Q61H, una mutación

KRas Q61K, una mutación KRas Q61L, una mutación KRas Q61P y una mutación KRas Q61R. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12A, un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, un cáncer asociado a KRas G12S, un cáncer asociado a KRas G12V, un cáncer asociado a KRas G13C, un cáncer asociado a KRas G13D, un cáncer asociado a KRas G13V, un cáncer asociado a KRas Q61E, un cáncer asociado a KRas Q61H, un cáncer asociado a KRas Q61K, un cáncer asociado a KRas Q61L, un cáncer asociado a KRas Q61P, o un cáncer asociado a KRas Q61R. En algunos aspectos de esta modalidad, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12R. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**),

o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas G13C, un inhibidor de KRas G13D, un inhibidor de KRas G13V, un inhibidor de KRas Q61E, un inhibidor de KRas Q61H, un inhibidor de KRas Q61K, un inhibidor de KRas Q61L, un inhibidor de KRas Q61P, un inhibidor de KRas Q61R, o dos o más de estos. En algunos aspectos de esta modalidad, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12R, y/o un inhibidor de KRas G12V. En algunos aspectos de esta

modalidad, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de endometrio en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o

fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas modalidades, el método comprende además determinar que el cáncer de endometrio tiene una mutación KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas G13D, una mutación KRas G13V, una mutación KRas Q61H y una mutación KRas Q61L. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12A, un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12S, un cáncer asociado a KRas G12V, un cáncer asociado a KRas G13C, un cáncer asociado a KRas G13D, un cáncer asociado a KRas G13V, un cáncer asociado a KRas Q61H o un cáncer asociado a KRas Q61L. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo,

fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas G13C, un inhibidor de KRas G13D, un inhibidor de KRas G13V, un inhibidor de KRas Q61H, un inhibidor de KRas Q61L, o dos o más de estos. En algunos aspectos de esta modalidad, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de esófago o estómago en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas modalidades, el método comprende además determinar que el cáncer de esófago o estómago tiene una mutación KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas G13D y una mutación KRas Q61H. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12S, un cáncer asociado a KRas G12V, un cáncer asociado a KRas G13C, un cáncer asociado a KRas G13D o un cáncer asociado a KRas Q61H.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas G13C, un inhibidor de KRas G13D, un inhibidor de KRas Q61H, o dos o más de estos. En algunos aspectos de esta modalidad, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**),

(**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar una leucemia en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas modalidades, el método comprende además determinar que la leucemia tiene una mutación KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una

mutación KRas G12R, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas G13C, una mutación KRas G13D, una mutación KRas G13V, una mutación KRas Q61E, una mutación KRas Q61H, una mutación KRas Q61K, una mutación KRas Q61L, una mutación KRas Q61P y una mutación KRas Q61R. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12A, un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, un cáncer asociado a KRas G12S, un cáncer asociado a KRas G12V, un cáncer asociado a KRas G13C, un cáncer asociado a KRas G13D, un cáncer asociado a KRas G13V, un cáncer asociado a KRas Q61E, un cáncer asociado a KRas Q61H, un cáncer asociado a KRas Q61K, un cáncer asociado a KRas Q61L, un cáncer asociado a KRas Q61P, o un cáncer asociado a KRas Q61R. En algunos aspectos de esta modalidad, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12R. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**)

(por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas G13C, un inhibidor de KRas G13D, un inhibidor de KRas G13V, un inhibidor de KRas Q61E, un inhibidor de KRas Q61H, un inhibidor de KRas Q61K, un inhibidor de KRas Q61L, un inhibidor de KRas Q61P, un inhibidor de KRas Q61R, o dos o más de estos. En algunos aspectos de esta modalidad, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por

ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12R, y/o un inhibidor de KRas G12V. En algunos aspectos de esta modalidad, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un melanoma en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)),

fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas modalidades, el método comprende además determinar que el melanoma tiene una mutación KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G13D, una mutación KRas G13V, una mutación KRas Q61K, una mutación KRas Q61L y una mutación KRas Q61R. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, un cáncer asociado a KRas G13D, un cáncer asociado a KRas G13V, un cáncer asociado a KRas Q61K, un cáncer asociado a KRas Q61L o un cáncer asociado a KRas Q61R. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12R. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12R. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**),

o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas G13D, un inhibidor de KRas G13V, un inhibidor de KRas Q61K, un inhibidor de KRas Q61L, un inhibidor de KRas Q61R, o dos o más de estos. En algunos aspectos de esta modalidad, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12R, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC) en un

sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas modalidades, el método comprende además determinar que el cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC) tiene una mutación de KRas seleccionada del grupo que consiste en: mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, un cáncer G13C-asociated, una mutación KRas G13D, una mutación KRas Q61H y una mutación KRas Q61L. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12A, un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12S, un cáncer asociado a KRas G12V, un cáncer asociado a KRas G13C, un cáncer asociado

a KRas G13D, un cáncer asociado a KRas Q61H o un cáncer asociado a KRas Q61L. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas G12V, un cáncer asociado a KRas G13C, un inhibidor de KRas G13D, un inhibidor de KRas Q61H, un inhibidor de KRas Q61L, o dos o más de estos. En algunos aspectos de esta modalidad, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo,

fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de páncreas en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas modalidades, el método comprende además determinar que el

cáncer de páncreas tiene una mutación de KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, un cáncer asociado a KRas G13C y una mutación KRas Q61H. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12A, un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, un cáncer asociado a KRas G12S, un cáncer asociado a KRas G12V, un cáncer asociado a KRas G13C o un cáncer asociado a KRas Q61H. En algunos aspectos de esta modalidad, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12R. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-**

a), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas G13C, un inhibidor de KRas Q61H, o dos o más de estos. En algunos aspectos de esta modalidad, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12R, y/o un inhibidor de KRas G12V. En algunos aspectos de esta modalidad, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)),

fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer de testículo (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas modalidades, el método comprende además determinar que el

cáncer de testículo (por ejemplo, seminoma) tiene una mutación KRas seleccionada del grupo que consiste en: una mutación KRas G12A, una mutación KRas G12R, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12V, una mutación KRas Q61L, una mutación KRas Q61P y una mutación KRas Q61R. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12A, un cáncer asociado a KRas G12R, un cáncer asociado a KRas G12S, un cáncer asociado a KRas G12V, un cáncer asociado a KRas Q61L, un cáncer asociado a KRas Q61P o un cáncer asociado a KRas Q61R. En algunos aspectos de esta modalidad, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12R. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un

inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas Q61L, un inhibidor de KRas Q61P, un inhibidor de KRas Q61R, o dos o más de estos. En algunos aspectos de esta modalidad, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de hígado, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC) o cáncer de páncreas. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12C o una mutación KRas G12D. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-**

b5), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12D, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas G12D en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición

farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de hígado, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC) o cáncer de páncreas. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12D, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar el cáncer de vejiga, el cáncer de mama, el cáncer de cuello uterino, el cáncer colorrectal, el cáncer de endometrio, el cáncer de esófago o estómago, el cáncer de hígado, el cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), el cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o el cáncer de páncreas en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el

método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas G12D, o ambos. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o

fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12D, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, leucemia, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer de páncreas o cáncer de riñón. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V en un sujeto que necesita dicho

tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, leucemia, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer de páncreas o cáncer de riñón. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-

b1), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar el cáncer de vejiga, el cáncer de mama, el cáncer de cuello uterino, el cáncer colorrectal, el cáncer de endometrio, el cáncer de esófago o estómago, la leucemia, el cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), el cáncer de páncreas, o el cáncer de riñón en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas

de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de hígado, leucemia, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma) o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G13D. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-**

b), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G13D en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la

presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de hígado, leucemia, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma) o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar el cáncer de vejiga, el cáncer de cuello uterino, el cáncer colorrectal, el cáncer de endometrio, el cáncer de esófago o estómago, el cáncer de hígado, la leucemia, el cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), o el cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar

al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G13D. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o

(**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC) o cáncer de páncreas. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12C o una mutación KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas G12V en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC) o cáncer de páncreas. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-

a2), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar el cáncer de vejiga, el cáncer de mama, el cáncer de cuello uterino, el cáncer colorrectal, el cáncer de endometrio, el cáncer de esófago o estómago, el cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o el cáncer de páncreas en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas de

dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de hígado, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma) o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12C o una mutación KRas G13D. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**),

(**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En la presente se proporciona además, un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas G13D en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer

de hígado, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma) o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer bucal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de hígado, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-

a2), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas G13D. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, leucemia, cáncer

de pulmón (por ejemplo, NSCLC) o cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas Q61H. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas Q61H en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-**

2)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, leucemia, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer

de endometrio, cáncer de esófago o estómago, leucemia, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas Q61H. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o

fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, leucemia, o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12V o una mutación KRas G13D. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12V o un cáncer

asociado a KRas G13D en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, leucemia, o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o

fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, leucemia, o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12V o un cáncer asociado a KRas G13V. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de

fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, leucemia, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC) o cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12V o una mutación KRas Q61H. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**),

(**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12V o un cáncer asociado a KRas Q61H en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, leucemia, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**)

(por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, leucemia, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**),

(**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12V o un cáncer asociado a KRas Q61H. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12C o una

mutación KRas Q61H. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o (**VI-e**)), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas Q61H en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o

fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o (**VI-e**)), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático en un sujeto que

necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describe en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas Q61H. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**),

(**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o (**VI-e**)), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer pancreático, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12S o una mutación KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas G12V en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer pancreático, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-**

b1), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer pancreático o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**)

(por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer pancreático, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12A o una mutación KRas G12S. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**),

(**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12S, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas G12S en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer pancreático, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-**

a2), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12S, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer pancreático o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-

a2), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas G12S. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12S, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer pancreático, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12A o una mutación KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula

(**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas G12V en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal

farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer pancreático, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer pancreático o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**),

(**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12C o una mutación KRas G12S. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12S, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas G12S en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo,

fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12S, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas G12S. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por

ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12S, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer pancreático, o cáncer de próstata. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12R en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer pancreático, o cáncer de próstata. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)),

fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer pancreático o cáncer de próstata en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer

asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12R, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12S. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**),

(**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12S, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12S en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En

algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12S, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**)

(por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12S. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G12S, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer pancreático, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12R o una mutación KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por

ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas G12V en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por

ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer pancreático, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer pancreático, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula

(**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas G12V. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas G12V, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12S o una mutación KRas Q61H. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas Q61H en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo,

fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas Q61H. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por

ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer de ovario, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12V o una mutación KRas Q61L. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12V o un cáncer asociado a KRas Q61L en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer de ovario, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**)

(por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer de ovario, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer

es un cáncer asociado a KRas G12V o un cáncer asociado a KRas Q61L. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12A o una mutación KRas G12C. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**),

(**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12C, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas G12C en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas de

dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12C, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-**

b), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas G12C. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12C, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12A o una mutación KRas G12D. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-**

b1), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12D, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas G12D en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,

o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12D, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**),

(**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas G12D. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12D, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas

modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12A o una mutación KRas G13C. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G13C, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas G13C en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o

fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G13C, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente

efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas G13C. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal

farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G13C, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12A o una mutación KRas Q61H. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas Q61H en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**),

(**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas Q61H. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-**

c), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12A o una mutación KRas Q61L. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer

asociado a KRas Q61L en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-**

a), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas Q61L. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**)

(por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), o cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12C o una mutación KRas G12R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por

ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas G12R en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), o cáncer pancreático. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**),

(**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer de vejiga, el cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), o cáncer pancreático en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de

estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas G12R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G12R, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12C o una mutación KRas G13C. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-**

1), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G13C, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas G13C en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón

(por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G13C, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o

(**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas G13C. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas G13C, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12C o una mutación KRas Q61L. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por

ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas Q61L en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por

ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de

fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas Q61L. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal

farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G13C. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G13C, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G13C en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**),

(**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G13C, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G13C. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-**

c), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas G13C, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas Q61L. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer

asociado a KRas Q61L en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula

(**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas Q61L. En

algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer de ovario, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12R o una mutación KRas Q61L. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo,

fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas Q61L en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer de ovario, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**)

(por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer de ovario, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),

(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas Q61L. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer pancreático, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12R o una mutación KRas Q61R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**),

(**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas Q61R en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-**

e))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer pancreático, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer pancreático, o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-**

b3), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas Q61R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12S o una mutación KRas G13C. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas G13C, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas G13C en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-**

a2), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas G13C, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio,

cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas G13C. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-**

b1), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas G13C, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12S o una mutación KRas G13D. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas G13D en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**),

(**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas G13D. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**),

(**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12S o una mutación KRas Q61L. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-**

a), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas Q61L en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-**

b5), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-**

e))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas Q61L. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas Q61L, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12V o una mutación KRas G13C. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-

a2), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas G13C, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12V o un cáncer asociado a KRas G13C en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es

cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas G13C, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), o cáncer pancreático en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo,

fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12V o un cáncer asociado a KRas G13C. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas G13C, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer testicular (por ejemplo, seminoma), o cáncer de tiroides. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12V o una mutación KRas Q61R. En algunas de dichas modalidades, el

compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12V o un cáncer asociado a KRas Q61R en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**)

(por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer testicular (por ejemplo, seminoma), o cáncer de tiroides. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer testicular (por ejemplo, seminoma), o cáncer de tiroides en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-**

a2), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12V o un cáncer asociado a KRas Q61R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12V, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de páncreas o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12A o una mutación KRas G12R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas G12R en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)),

fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de páncreas o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que

necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas G12R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**)

(por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G12R, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12A o una mutación KRas G13D. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas G13D en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula

(**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de endometrio o cáncer de pulmón (por ejemplo, CPNM). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente

aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, o cáncer de pulmón (por ejemplo, CPNM) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas G13D. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**),

o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de páncreas o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12A o una mutación KRas Q61R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas Q61R en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de páncreas o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-**

b1), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12A o un cáncer asociado a KRas Q61R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto

de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12A, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma) o cáncer de páncreas. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12C o una mutación KRas Q61R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**),

(**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas Q61R en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma) o cáncer de páncreas. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-**

b4), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), o cáncer de páncreas en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable

de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C o un cáncer asociado a KRas Q61R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12C, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma) o cáncer de páncreas. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas Q61R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-**

b2)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas Q61R en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal,

cáncer de piel (por ejemplo, melanoma) o cáncer de páncreas. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), o cáncer de páncreas en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**),

o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas Q61R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12D, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de páncreas o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12R o una mutación KRas G12S. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de

fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas G12S, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas G12S en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula

(**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de páncreas o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas G12S, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula

(**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas G12S. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas G12S, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es un cáncer de vejiga, un cáncer colorrectal o un cáncer de piel (por ejemplo, melanoma). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12R o una mutación KRas G13D. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas G13D en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-**

b2)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer colorrectal o cáncer de piel (por ejemplo, melanoma). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, o cáncer de piel (por ejemplo, melanoma) en un sujeto que

necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas G13D. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**)

(por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas G13D, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es un cáncer de vejiga, un cáncer colorrectal o un cáncer de páncreas. En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12R o una mutación KRas Q61H. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas Q61H en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de

fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer colorrectal o cáncer de páncreas. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es

un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, o cáncer de páncreas en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas Q61H. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-

a2), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas Q61H, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es un cáncer de las vías biliares (por ejemplo, colangiocarcinoma), un cáncer colorrectal o un cáncer de piel (por ejemplo, melanoma). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12R o una mutación KRas Q61K. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una

sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas Q61K, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas Q61K en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer de las vías biliares (por ejemplo, colangiocarcinoma), un cáncer colorrectal o un cáncer de piel (por ejemplo, melanoma). En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-**

a), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas Q61K, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer de las vías biliares (por ejemplo, colangiocarcinoma), cáncer colorrectal, o cáncer de piel (por ejemplo, melanoma) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una

composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas Q61K. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12R, un inhibidor de KRas Q61K, o ambos.

En algunas modalidades, el cáncer asociado a KRas es cáncer colorrectal, cáncer de páncreas o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En algunas modalidades, el cáncer tiene una mutación KRas G12S o una mutación KRas Q61R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-**

2)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas Q61R en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de páncreas o cáncer testicular (por ejemplo, seminoma). En

algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer testicular (por ejemplo, seminoma) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o

(**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica como se describió en la presente. En algunas de dichas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas Q61R. En algunas de dichas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, es un inhibidor de KRas G12S, un inhibidor de KRas Q61R, o ambos.

En la presente también se proporciona un método para tratar a un sujeto diagnosticado con o identificado como que tiene un cáncer asociado a KRas, por ejemplo, cualquiera de los cánceres asociados a KRas mutantes ilustrativos descritos en la presente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente

efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**))) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de este, como se definió en la presente.

En consecuencia, se proporcionan en la presente métodos para tratar a un sujeto diagnosticado con (o identificado como que tiene) un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))) que incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-**

2)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el sujeto que se identificó o diagnosticó como que tiene un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))) mediante el uso de una agencia reguladora aprobada, por ejemplo, una prueba o ensayo aprobado por la FDA para identificar una desregulación asociada con KRas (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una mutación en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación, un aumento del número de copias del gen *KRAS* y/o un aumento en la expresión de ARNm o proteína de KRas), en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, el sujeto que se identificó o diagnosticó como que tiene un cáncer asociado a KRas mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA para

identificar una desregulación de KRas (por ejemplo, mutación de KRas) en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o el ensayo se proporciona como un kit.

También se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))) en el sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de este. Algunas modalidades de

estos métodos incluyen además administrar al sujeto otro agente anticancerígeno (por ejemplo, un segundo compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, una inmunoterapia, o cualquiera de los otros agentes anticancerígenos descritos en la presente). En algunas modalidades, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento anticancerígeno, por ejemplo, un inhibidor de cinasas (por ejemplo, un inhibidor del EGFR), al menos una extirpación parcial del tumor, terapia de radiación o sus combinaciones. En algunas modalidades, se determina que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V))) mediante el uso de una agencia reguladora aprobada, por ejemplo, una prueba o ensayo aprobado por la FDA para identificar una mutación KRas (por

ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una mutación en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación, un aumento del número de copias del gen *KRAS* y/o un aumento en la expresión de ARNm o proteína de KRas), en un sujeto o una muestra (por ejemplo, una muestra de tumor o muestra de sangre) del sujeto o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, el sujeto que se identificó o diagnosticó como que tiene un cáncer con una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V))) mediante el uso de una agencia reguladora aprobada, por ejemplo, una prueba o ensayo aprobado por la FDA para identificar una desregulación de KRas en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o el ensayo se proporciona como un kit.

También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen realizar un ensayo en una muestra (por ejemplo, una muestra de tumor o una muestra de sangre) obtenida del sujeto para determinar si el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una

mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V))), y administrar (por ejemplo, administrar de manera específica o selectiva) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de este, al sujeto al que se le determinó un cáncer que tenía una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V))). En algunas modalidades, se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen realizar un ensayo en una muestra (por ejemplo, una muestra de tumor o una muestra de sangre) obtenida del sujeto para determinar si el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación

correspondiente a una mutación en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación, un aumento del número de copias del gen *KRAS* y/o un aumento en la expresión de ARNm o proteína de KRas), y administrar (por ejemplo, administrar de manera específica o selectiva) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de este, al sujeto que tiene un cáncer que se determinó que tiene una desregulación de KRas. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además administrar al sujeto otro agente anticancerígeno (por ejemplo, un segundo compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo,

fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o inmunoterapia). En algunas modalidades de estos métodos, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento anticancerígeno, por ejemplo, un primer inhibidor de KRas, un inhibidor de cinasas (por ejemplo, un inhibidor del EGFR), al menos una extirpación parcial de un tumor, terapia de radiación o una de sus combinaciones. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que se sospecha que tiene un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))), un sujeto que presenta uno o más síntomas de un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))), o un sujeto que tiene un riesgo elevado de desarrollar un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por

ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))). En algunas modalidades, el ensayo usa secuenciación de próxima generación, pirosecuenciación o inmunohistoquímica. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por la agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida. En la presente se describen ensayos adicionales no limitantes que pueden usarse en estos métodos. También se conocen ensayos adicionales en la técnica. También se proporciona un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de este, para usar en el tratamiento de un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D,

un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))) en un sujeto identificado o diagnosticado como que tiene un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))) a través de una etapa de realización de un ensayo (por ejemplo, un ensayo in vitro) en una muestra (por ejemplo, una muestra de tumor o una muestra de sangre) obtenida del sujeto para determinar si el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas, donde la presencia de una desregulación de KRas (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una mutación en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación, un aumento del número de copias del gen *KRAS* y/o un aumento en la expresión de ARNm o proteína de KRas), identifica que el cáncer en el sujeto tiene un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))).

También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula

(**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))) en un sujeto identificado o diagnosticado como que tiene un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))) a través de una etapa de realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una mutación en una proteína KRas y/o una proteína KRas que

tiene una mutación, un aumento del número de copias del gen *KRAS* y/o un aumento en el ARNm de KRas o la expresión de proteínas) donde la presencia de una desregulación de KRas (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una mutación en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación, un aumento del número de copias del gen *KRAS* y/o un aumento en la expresión de ARNm o proteína de KRas), identifica que el sujeto tiene un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))).

Algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente incluyen además el registro en la historia clínica del sujeto (por ejemplo, un medio legible por ordenador) que se determina que el sujeto que tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una mutación en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación, un aumento del número de copias del gen *KRAS* y/o un aumento en la expresión de ARNm o proteína de KRas), a través de la realización del ensayo, se le debe administrar un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula

(**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de este. En algunas modalidades, el ensayo usa secuenciación de próxima generación, pirosecuenciación o inmunohistoquímica. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por la agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida.

También se proporciona un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente

aceptable de estos, para usar en el tratamiento de un cáncer en un sujeto que lo necesita, o un sujeto identificado o diagnosticado como que tiene un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))) (por ejemplo, cualquiera de los cánceres asociados a KRas descritos en la presente). También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer en un sujeto identificado o diagnosticado como que tiene un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer

asociado a KRas G12V))) (por ejemplo, cualquiera de los cánceres asociados a KRas descritos en la presente). En algunas modalidades, un cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer que se identificó previamente como que no tenía mutación KRas (por ejemplo, KRas de tipo silvestre), por ejemplo, en un cáncer que se identificó previamente como que no tenía mutación KRas y después, más tarde, se identificó una mutación KRas (por ejemplo, una mutación de resistencia). En algunas modalidades, un sujeto se identifica o diagnostica como que tiene un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))) mediante el uso de un kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo por la FDA para identificar una desregulación de KRas, en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto. Como se proporciona en la presente, un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))) incluye los descritos en la presente y conocidos en la técnica.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se identificó o

diagnosticó que el sujeto tiene un cáncer con una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación). En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto tiene un cáncer (por ejemplo, una muestra tumoral) que es positivo para una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación). En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto puede ser un sujeto con un cáncer (por ejemplo, una o más muestras tumorales) que es positivo para una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V))). En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer que fue identificado previamente como un cáncer que no tiene mutación KRas (por ejemplo, KRas de tipo silvestre)). En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas

mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende a) detectar una desregulación de KRas (por ejemplo, un gen *KRAS* que tiene una mutación que corresponde a una mutación en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una mutación, un aumento en el número de copias del gen *KRAS*, y/o un aumento en el ARNm de KRas o la expresión de proteínas) en una muestra del sujeto; y b) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, un cáncer asociado a KRas mutante se caracteriza por una mutación que surge del tratamiento con un primer inhibidor de KRas; por ejemplo,

un cáncer asociado a KRas mutante como se describió en la presente puede incluir una o más mutaciones de KRas que confieren resistencia al tratamiento con un primer inhibidor de KRas. Por ejemplo, un sujeto puede adquirir una o más de las siguientes mutaciones KRas como una mutación de resistencia a un inhibidor KRas G12C: G12D, G12R, G12V, G12W, G13D, Q61H, R68S, H95D, H95Q, H95R o Y96C. Ver, por ejemplo, Awad y otros, *N Engl J Med*. 24 de junio de 2021;384(25):2382-2393, doi: 10.1056/NEJMoa2105281.

Como se usa en la presente, un "primer inhibidor de KRas" o "primer inhibidor de Kras" es un inhibidor de KRas como se define en la presente, pero que no incluye un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, como se define en la presente. Como se usa en la presente, un "segundo inhibidor de KRas" o "segundo inhibidor de Kras" es un inhibidor de KRas como se define en la presente, pero que

no incluye un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Cuando tanto un primer como un segundo inhibidor de KRas están presentes en un método que se proporciona en la presente, el primer y segundo inhibidores de KRas son diferentes. En algunas modalidades, el primer y/o segundo inhibidor de KRas se unen en una ubicación diferente a la de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**),

(**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

El primer y segundo inhibidor ilustrativos de KRas se describen en la presente. En algunas modalidades, un primer o un segundo inhibidor de KRas puede ser un inhibidor de KRas G12C. En algunas modalidades, un primer o segundo inhibidor de KRas puede seleccionarse del grupo que consiste en sotorasib, adragrasib, ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, ATG-012, BI 1823911, D-1553, ERAS-3490, GDC-6036, GFH925, JAB-21822, JDQ-443, LY3537982, MRTX-1257, RMC-6291 y sus combinaciones. En algunas modalidades, un primer o segundo inhibidor de KRas puede seleccionarse del grupo que consiste en sotorasib, adragrasib, ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, ATG-012, BI 1823911, D-1553, ERAS-3490, GDC-6036, GFH925, JAB-21822, JDQ-443, LY3537982, MRTX-1133, MRTX-1257, RMC-6291, RMC-6236 y sus combinaciones.

En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente incluyen realizar un ensayo en una muestra (por ejemplo, una muestra de tumor o una muestra de sangre) obtenida del sujeto para determinar si el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación). En algunas de dichas modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto que se

determina que tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método incluye determinar que un cáncer en un sujeto tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación) mediante un ensayo realizado en una muestra obtenida del sujeto. En tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-**

a2), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además administrar al sujeto otro agente anticancerígeno (por ejemplo, un segundo compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o inmunoterapia).

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se usa un ensayo para determinar si el cáncer en el sujeto tiene una

desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación), mediante el uso de una muestra (por ejemplo, una muestra de tumor o una muestra de sangre) de un sujeto que puede incluir, por ejemplo, secuenciación de nueva generación, inmunohistoquímica, microscopía de fluorescencia, transferencia Southern, transferencia Western, Análisis de FACS, transferencia Northern, y amplificación basada en PCR (por ejemplo, RT-PCR y RT-PCR cuantitativa en tiempo real). Como se conoce bien en la técnica, los ensayos se realizan típicamente, por ejemplo, con al menos una sonda de ácido nucleico marcada o al menos un anticuerpo marcado o fragmento de unión al antígeno del mismo. Los ensayos pueden utilizar otros métodos de detección conocidos en la técnica para detectar una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación) (ver, por ejemplo, las referencias citadas en la presente). En algunas modalidades, la muestra es una muestra de biopsia tumoral (por ejemplo, una muestra de biopsia incluida en parafina) del sujeto. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que se sospecha que tiene un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, cáncer

asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))), un sujeto que tiene uno o más síntomas de un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))), y/o un sujeto que tiene un mayor riesgo de desarrollar un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))).

En algunas modalidades, una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación) puede identificarse mediante el uso de una biopsia líquida (denominada de forma variable como una biopsia en fluido o biopsia en fase continua). Ver, por ejemplo, Karachialiou y otros, “Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment”, *Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016, doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.01.16. Pueden usarse métodos de biopsia líquida para detectar la

carga tumoral total y/o la desregulación de KRas (por ejemplo, la mutación o amplificación de KRas). Las biopsias líquidas pueden realizarse en muestras biológicas obtenidas relativamente fácil de un sujeto (por ejemplo, mediante una extracción simple de sangre) y generalmente son menos invasivas que los métodos tradicionales usados para detectar la carga tumoral y/o la desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación). En algunas modalidades, las biopsias líquidas pueden usarse para detectar la presencia de una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas) en una etapa anterior a la de los métodos tradicionales. En algunas modalidades, la muestra biológica que se usará en una biopsia líquida puede incluir sangre, plasma, orina, fluido cefalorraquídeo, saliva, esputo, lavado broncoalveolar, bilis, fluido linfático, fluido de quistes, heces, ascitis y sus combinaciones. En algunas modalidades, puede usarse una biopsia líquida para detectar células tumorales circulantes (CTC). En algunas modalidades, puede usarse una biopsia líquida para detectar ADN libre de células. En algunas modalidades, el ADN libre de células detectado mediante el uso de una biopsia líquida es ADN tumoral circulante (ADNtc) que se deriva de células tumorales. El análisis de ADNtc (por ejemplo, mediante el

uso de técnicas de detección sensibles tales como, sin limitación, secuenciación de próxima generación (NGS), PCR tradicional, PCR digital o análisis de microarreglo) puede usarse para identificar una desregulación de KRas (por ejemplo, mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V))).

También se proporciona un método para modular (por ejemplo, disminuir) la actividad de las proteínas KRas (por ejemplo, actividad desregulada de las proteínas KRas (por ejemplo, actividad de la proteína KRas mutante (por ejemplo, actividad de la proteína mutante KRas G12R o actividad de la proteína mutante G12V))) en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el contacto es in vitro. En algunas

modalidades, el contacto es in vivo. En algunas modalidades, el contacto es ex vivo. En algunas modalidades, el contacto es in vivo, en donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, a un sujeto que tiene una célula que tiene una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D o una proteína mutante KRas G12V)))). En algunas modalidades, el contacto es ex vivo, en donde el método comprende entrar en contacto con una célula de un sujeto que tiene una proteína KRas (por ejemplo, una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una

proteína mutante KRas G12R, o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D o una proteína mutante KRas G12V)))) con un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa. En algunas modalidades, la célula es una célula de mamífero. En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa de mamífero. En algunas modalidades, la célula cancerosa es de cualquier cáncer como se describió en la presente. En algunas modalidades, la célula cancerosa es una célula cancerosa asociada a KRas (por ejemplo, una célula cancerosa asociada a KRas mutante (por ejemplo, una célula cancerosa asociada a KRas G12D, una célula cancerosa asociada a KRas G12R, o una célula cancerosa asociada a KRas G12V (por ejemplo, una célula cancerosa asociada a KRas G12D o una célula cancerosa asociada a KRas G12V))).

Como se usa en la presente, el término “en contacto” se refiere a la unión de porciones indicadas en un sistema in vitro, un sistema in vivo, o un sistema ex vivo. Por ejemplo, “en contacto” con una proteína KRas con un compuesto proporcionado en la presente incluye la administración de un compuesto proporcionado en la presente a un individuo o sujeto, tal como un ser humano, que tiene una proteína KRas, así como también, por ejemplo, introducir un compuesto proporcionado en la presente en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la proteína KRas.

En la presente también se proporciona un método para inhibir la proliferación celular, in vitro, in vivo, o ex vivo, el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición

farmacéutica de este como se define en la presente. En algunas modalidades, la célula tiene una desregulación de KRas. En algunas modalidades, la célula tiene una mutación KRas. En algunas modalidades, la célula tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, la célula tiene una mutación KRas G12D. En algunas modalidades, la célula tiene una mutación KRas G12R. En algunas modalidades, la célula tiene una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, la célula tiene una amplificación KRas.

En la presente se proporciona además un método para aumentar la muerte celular, in vitro, in vivo, o ex vivo, el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente. En la

presente también se proporciona un método para aumentar la muerte de células tumorales en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en una cantidad efectiva para aumentar la muerte de células tumorales. En algunas modalidades, la célula tiene una desregulación de KRas. En algunas modalidades, la célula tiene una mutación KRas. En algunas modalidades, la célula tiene una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, la célula tiene una mutación KRas G12D. En algunas modalidades, la célula tiene una mutación KRas G12R. En algunas modalidades, la célula tiene una mutación KRas G12V. En algunas modalidades, la célula tiene una amplificación KRas.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)

(por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de este, puede administrarse en forma de composiciones farmacéuticas como se describió en la presente.

En la presente también se proporciona un método para inhibir una proteína KRas en una célula de mamífero, el método comprende poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-**

e))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En la presente también se proporciona un método para inhibir una proteína KRas desregulada (por ejemplo, una proteína KRas mutante (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, o una proteína mutante KRas G12V (por ejemplo, una proteína mutante KRas G12D o una proteína mutante KRas G12V))) en una célula de mamífero, el método comprende poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la célula de mamífero está ex vivo.

En la presente también se proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene un cáncer, en donde el método comprende:

administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por

ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, como monoterapia o junto con un primer agente anticancerígeno al sujeto al que se le administró una o más dosis del primer agente anticancerígeno durante un período de tiempo.

En la presente también se proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene un cáncer, en donde el método comprende:

(a) administrar una o más dosis de un primer agente anticancerígeno al sujeto durante un período de tiempo;

(b) después de (a), determinar si una célula cancerosa en una muestra (por ejemplo, una muestra de tumor o una muestra de sangre) obtenida del sujeto tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V (por

ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación); y

(c) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, como monoterapia o junto con un segundo agente anticancerígeno al sujeto si se determinó que el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas); o

(d) administrar dosis adicionales del primer agente anticancerígeno de la etapa (a) al sujeto si no se determinó que el sujeto tiene

una célula cancerosa que tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación).

En la presente se proporciona además un método para tratar a un sujeto que tiene un cáncer, en donde el método comprende:

(a) determinar si una célula cancerosa en una muestra (por ejemplo, una muestra de tumor o una muestra de sangre) obtenida de un sujeto que tiene un cáncer y que previamente se le administró una o más dosis de un primer agente anticancerígeno tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación); y

(b) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**),

(**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, como monoterapia o junto con un segundo agente anticancerígeno al sujeto si se determinó que el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación); o

(c) administrar dosis adicionales del primer agente anticancerígeno al sujeto si no se determinó que el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R, o una mutación KRas G12V

(por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación).

En la presente también se proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene un cáncer, en donde el método comprende:

(a) determinar que una célula cancerosa en una muestra (por ejemplo, una muestra de tumor o una muestra de sangre) obtenida de un sujeto que tiene un cáncer y que previamente se le administró una o más dosis de un primer agente anticancerígeno tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación KRas (por ejemplo, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12R o una mutación KRas G12V (por ejemplo, una mutación KRas G12D o una mutación KRas G12V)) o amplificación); y

(b) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-**

c), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, como monoterapia o junto con un segundo agente anticancerígeno al sujeto.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el primer agente anticancerígeno puede ser un primer inhibidor de KRas.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de este, puede administrarse en forma de composiciones farmacéuticas como se describió en la presente.

Combinaciones

En cualquiera de las indicaciones descritas en la presente, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede usarse como monoterapia. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede usarse

antes de la administración de un agente terapéutico adicional o una terapia adicional. Por ejemplo, a un sujeto que lo necesita puede administrarse una o más dosis de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, durante un período de tiempo y después se somete a al menos una extirpación parcial del tumor. En algunas modalidades, el tratamiento con una o más dosis de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**),

(**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, reduce el tamaño del tumor (por ejemplo, la carga tumoral) antes de la extirpación al menos parcial del tumor.

En algunas modalidades, a un sujeto que lo necesita puede administrarse una o más dosis de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, durante un período de tiempo y bajo una o más rondas de terapia de radiación. En algunas modalidades, el tratamiento con una o más dosis de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula

(**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, reduce el tamaño del tumor (por ejemplo, la carga tumoral) antes de la una o más rondas de terapia de radiación.

En algunas modalidades, un sujeto tiene un cáncer (por ejemplo, un tumor localmente avanzado o metastásico) que es resistente o intolerante a la terapia estándar (por ejemplo, administración de un agente quimioterapéutico, tal como un primer inhibidor de KRas, un inhibidor de cinasas, inmunoterapia o radiación. En algunas modalidades, un sujeto tiene un cáncer (por ejemplo, un tumor localmente avanzado o metastásico) que es resistente o intolerante a la terapia anterior (por ejemplo, administración de un agente quimioterapéutico, tal como un primer inhibidor de KRas, un inhibidor de cinasas, inmunoterapia o radiación). En algunas modalidades, un sujeto tiene un cáncer (por ejemplo, un tumor localmente avanzado o metastásico) que no tiene una terapia estándar. En algunas modalidades, un sujeto no recibió tratamiento previo con inhibidores de KRas. En algunas modalidades, un sujeto no recibió tratamiento previo con inhibidores de KRas. En algunas modalidades, un sujeto se sometió a terapia anterior. Por ejemplo, el tratamiento con cirugía, radiación, un agente quimioterapéutico, una inmunoterapia, un inhibidor de múltiples cinasas (MKI), un

inhibidor de KRas, un inhibidor de la vía RAF/MEK/PI3K, un inhibidor MEK, un inhibidor de Raf, un inhibidor de YAP, un inhibidor de proteasoma, un inhibidor de la vía PI3K-AKT-mTOR, un inhibidor de ERK, un inhibidor de pan-ErbB, un inhibidor de MET, un inhibidor de farnesil transferasa, un inhibidor de FAK, un inhibidor de HSP90 o sus combinaciones.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administra en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de una o más terapias o agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos).

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos adicionales incluyen: Agentes terapéuticos dirigidos a la vía RAS (por ejemplo, inhibidores o degradantes de la vía

Ras/RAF/MEK/PI3K, (por ejemplo, Inhibidores o degradantes de Ras, agentes terapéuticos dirigidos a KRas, inhibidores o degradantes de SOS1, inhibidores de la interacción proteína-proteína SOS1/Ras, inhibidores o degradantes de SHP2, inhibidores o degradantes de la vía PI3K-AKT-mTOR)), agentes terapéuticos dirigidos a cinasas (por ejemplo, inhibidores o degradantes de MEK, inhibidores o degradantes de ERK, inhibidores o degradantes de Raf (por ejemplo, inhibidores o degradantes de BRaf), inhibidores o degradantes de PI3K, inhibidores o degradantes de AKT, inhibidores o degradantes de mTOR, inhibidores o degradantes de CDK4/5, inhibidores o degradantes de CDK4/6, inhibidores o degradantes de MET, inhibidores o degradantes de FAK, inhibidores o degradantes de la familia ErbB (por ejemplo, inhibidores o degradantes del EGFR, inhibidores o degradantes de Her2), inhibidores o degradantes de Src), inhibidores o degradantes de mTORC1, inhibidores o degradantes del YAP, inhibidores o degradantes del proteasoma, inhibidores o degradantes de la farnesil transferasa, inhibidores o degradantes de HSP90, inhibidores o degradantes de PTEN, inhibidores o degradantes de vías de transducción de señales, inhibidores de puntos de control, moduladores de la vía de apoptosis (por ejemplo, venetoclax, navitoclax, obataclax), quimioterapéuticos, terapias dirigidas a la angiogénesis, agentes dirigidos a la inmunidad, incluidos fármacos inmunomoduladores de la imida (a veces denominados “IMiD” o “CELMoD”), inmunoterapia (por

ejemplo, anti-PD1, anti-PD-L1, anti-CTLA4, anti-LAG3, anti-TIM3, anti-B7-H3, tratamientos anti-VISTA, que incluye anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos de diana única dirigidos a uno o más de PD1, PD-L1, CTLA4, LAG3, TIM3, B7-H3, o VISTA; anticuerpos biespecíficos (incluidos los acopladores biespecíficos de células T (BiTE)) dirigidos a uno o más de PD1, PD-L1, CTLA4, LAG3, TIM3, B7-H3, o VISTA; y conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) que incorporan uno o más de PD1, PD-L1, CTLA4, LAG3, TIM3, B7-H3, o VISTA) o fragmentos de unión a antígeno de estos, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, o un inhibidor de ADOR2A), agentes terapéuticos basados en células (por ejemplo, terapia celular adoptiva (por ejemplo, terapia CAR T, células asesinas inducidas por citocinas (CIK), células asesinas naturales (por ejemplo, células NK modificadas con CAR)) o terapia con células armadas con anticuerpos), y radioterapia. Ver además, por ejemplo, los agentes terapéuticos mencionados en la publicación de los Estados Unidos núm. US 2021/0130303.

Un “degradante”, como se usa en la presente, es una molécula heterobifuncional que induce la degradación de una proteína diana, el degradador incluye una porción que se une a la proteína diana y una porción que se une a una ubiquitina E3 ligasa (a veces denominada ligasa E3 o simplemente E3), estas dos porciones separadas opcionalmente por un enlazador. Tales degradantes a veces se conocen como “PROTAC”.

Un “agente terapéutico dirigido a la vía Ras” como se usa en la presente incluye cualquier compuesto que exhibe actividad de inactivación de cualquier proteína en una vía Ras (por ejemplo, inhibición de cinasa, inhibición alostérica, inhibición de dimerización y/o inducción de degradación). Los ejemplos no limitantes de una proteína en una vía Ras incluyen cualquiera de las proteínas en la vía Ras-RAF-MAPK o la vía PI3K/AKT tal como Ras (por ejemplo, KRas, HRas y NRas), RAF, BRAF, MEK, ERK, PI3K, AKT y mTOR. En algunas modalidades, un modulador de la vía Ras puede ser selectivo para una proteína en una vía Ras, por ejemplo, el modulador de la vía Ras puede ser selectivo para Ras (también denominado modulador Ras). En algunas modalidades, un modulador Ras es un inhibidor covalente. En algunas modalidades, un agente terapéutico dirigido a la vía Ras es un “modulador de la vía KRas.” Un modulador de la vía de KRas incluye cualquier compuesto que muestre actividad de inactivación de cualquier proteína en una vía KRas (por ejemplo, inhibición de cinasas, inhibición alostérica, inhibición de dimerización y/o inducción de degradación). Los ejemplos no limitantes de una proteína en una vía KRas incluyen cualquiera de las proteínas en la vía KRas-RAF-MAPK o la vía PI3K/AKT tal como KRas, RAF, BRAF, MEK, ERK, PI3K, AKT y mTOR. En algunas modalidades, un modulador de la vía KRas es un agente terapéutico dirigido a KRas. En algunas modalidades, el agente

terapéutico dirigido a la vía Ras es un inhibidor de SOS1 o un inhibidor de SHP2. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de SOS1 incluyen MRTX-0902 y RMC-5845. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de SHP2 incluyen batoprotafib (TNO-155), vociprotafib (RMC-4630), ARRY-558, BBP-398, ENT-03, ERAS-601, ET-0038, GDC-1971 (RLY-1971), GH-21, HS-10381, ICP-189, JAB-3068, JAB-3312 y SH-3809.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos dirigidos a KRas (por ejemplo, un primer inhibidor de KRas o un segundo inhibidor de KRas) incluyen un inhibidor selectivo de KRas, un inhibidor de Ras y un anticuerpo anti-KRas. En algunas modalidades, el inhibidor de KRas es un inhibidor covalente. En algunas modalidades, el agente terapéutico dirigido a KRas es adagrasib, divarasib (GDC-6036), sotorasib, ARS-1620, ARS-3248, ARS-853, ASP-3082, ATG-012, BI-1701963, BI-1823911, BPI-421286, D-1553, ERAS-3490, GFH-925, JAB-21822, JDQ-443, LY-3537982, MRTX-1133, MRTX-1257, RMC-6236, RMC-6291, RSC-1255, o sus combinaciones.

En algunas modalidades, el agente terapéutico dirigido a KRas es un agente que inhibe la interacción entre KRas y SOS1 o SHP2. Los ejemplos no limitantes de un agente que inhibe la interacción entre SOS1 y KRas incluyen BI-3406, BI-1701963 y BAY 293.

Los agentes terapéuticos adicionales dirigidos a KRas (por ejemplo, un primer inhibidor de KRas o un segundo inhibidor de KRas) incluyen los descritos en las

publicaciones internacionales núms. WO 2021/104431; WO WO2021/119343; WO2021/113595; WO 2021/107160; WO 2016/161361; WO 2016/17262; WO 2020/035031; WO 2021/041671; WO 2016/077793; WO 2020/180768; WO 2021/092115; WO 2020/180770; patentes de los Estados Unidos núms. US 10.898.487; US 10.829.487; US 10.858.359; US 10.561.655; US 10.532.042; publicaciones de los Estados Unidos núms. US 2021/0101870; US 2019/0231805; US 2020/0017517; US 2020/0017511; US 2020/0147058; US 2021/0009577; y Hillig y otros, PNAS. 2019; 116(7): 2551-2560, doi: 10.1073/pnas.1812963116.

Otros ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos dirigidos a la vía Ras incluyen inhibidores de BRAF, inhibidores de MEK, inhibidores de ERK, inhibidores de PI3K, inhibidores de AKT e inhibidores de mTOR.

En algunas modalidades, el inhibidor de BRAF es avutometinib, dabrafenib (por ejemplo, mesilato de dabrafenib, TAFINLAR®), encorafenib (BRAFTOVI™), naporafenib, sorafenib (por ejemplo, tosilato de sorafenib), vemurafenib (ZELBORAF®), ARQ 736, AZ304, BMS-908662 (XL281), C17071479-F, CHIR-265, FORE-8394, GDC-0879, GSK2118436, HLX-208, HM95573, LGX818, LXH254, PLX-3603, PLX-4720, PLX-8394, RAF265, RO5126766, RO5185426, o sus combinaciones. En algunas modalidades, el inhibidor de BRAF es avutometinib, dabrafenib (por ejemplo, mesilato de dabrafenib), encorafenib, naporafenib, sorafenib (por

ejemplo, tosilato de sorafenib), vemurafenib, C17071479-F, CHIR-265, FORE-8394, HLX-208 o sus combinaciones.

En algunas modalidades, el inhibidor de MEK es avutometinib, binimetinib (MEKTOVI®, MEK162), cobimetinib (por ejemplo, fumarato de cobimetinib, COTELLIC®), mirdametinib, pimasertib, refametinib, selumetinib (por ejemplo, sulfato de selumetinib, AZD6244), trametinib (por ejemplo, dimetilsulfóxido de trametinib, GSK-1120212 MEKINIST®), zapnometinib, hipotemicina, CI1040 (PD184352), CS3006, FCN-159, MSC1936369B, NFX-179, PD0325901, PD98059, RO5126766, SHR7390, TAK-733, WX-554, o sus combinaciones. En algunas modalidades, el inhibidor de MEK es avutometinib, binimetinib, cobimetinib (por ejemplo, fumarato de cobimetinib), mirdametinib, pimasertib, refametinib, selumetinib (por ejemplo, sulfato de selumetinib), trametinib (por ejemplo, trametinib dimetilsulfóxido, GSK-1120212), zapnometinib, FCN-159, NFX-179, TAK-733 o sus combinaciones.

En algunas modalidades, el inhibidor de ERK es 25-OH-D3-3-BE (B3CD, bromoacetoxicalcidiol), 5-7-oxozeaenol, 5-yodotubercidina, AEZ-131 (AEZS-131), AEZS-136, ASN007, AZ-13767370, BL-EI-001, CC-90003, FR148083, FR-180204, FRI-20 (ON-01060), GDC0994, GDC-0994 (RG-7482), KO-947, KO-947, LTT-462, LY-3214996, MK-8353 (SCH900353), ONC201SCH772984, ulixertinib (BVD-523), VTX-11e, o sus combinaciones. En algunas modalidades, el inhibidor de ERK es rineterkib, ulixertinib o sus combinaciones.

En algunas modalidades, el inhibidor de PI3K es alpelisib (BYL719), apitolisib (GDC-0980), buparlisib (BKM120), copanlisib (ALIQOPA™, BAY80-6946), dactolisib (NVP-BEZ235, BEZ-235), gedatolisib (PF-05212384, PKI-587), omipalisib (GSK2126458, GSK458), pictilisib (GDC-0941), pilaralisib (XL147, SAR245408), rigosertib, serabelisib (TAK-117, MLN1117, TINTA 1117), sonolisib (PX-866), taselisib (GDC-0032, RG7604), voxtalisib (XL756, SAR245409), wortmanina, AMG 511, AMG319, ASN003, AZD8835, BGT-226 (NVP-BGT226), CH5132799, CUDC-907, GDC-0077, GDC-0084 (RG7666), GS-9820, GSK1059615, GSK2636771, KIN-193 (AZD-6428), LY2023414, LY294002, PF-04691502, PI-103, PKI-402, PQR309, SAR260301, SF1126, VS-5584 (SB2343), WX-037, XL-765, ZSTK474, o sus combinaciones. En algunas modalidades, el inhibidor de PI3K es alpelisib, amdizalisib, apitolisib, bimiralisib, buparlisib, copanlisib (por ejemplo, dihidrocloruro de copanlisib o un hidrato de dihidrocloruro de copanlisib), dactolisib, dezapelisib, dordaviprona, duvelisib (por ejemplo, un hidrato de duvelisib), eganelisib, fimepinostat, gedatolisib, idelalisib, inavolisib, leniolisib (por ejemplo, fosfato de leniolisib), linperlisib, parsaclisib, paxalisib, risovalisib, seletalisib, serabelisib, sonolisib, tenalisib, umbralisib (por ejemplo, tosilato de umbralisib), zandelisib, PF-04691502, SHC-014748-M, TQ-B-3525, o sus combinaciones.

En algunas modalidades, el inhibidor de AKT es 2-[4-(2-aminoprop-2-il)fenil]-3-fenilquinoxalina, ácido 3-oxo-trucálico, A-443654, A-674563, afuresertib, API-1, ARQ092, AT13148, AT7867, AZD5363, BAY 1125976, boc-Phe-vinil cetona, CCT128930, DC120, DM-PIT-1, edelfosina, erucilfocolina, erufosina, GSK2141795, GSK690693, H-89, ipatasertib (GDC-0068, RG7440), lactoquinomicina, miltefosina (IMPADIVO®), MK-2206, N-(4-(5-(3-acetamidofenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b] piridin-3-il)bencil)-3-fluorobenzamida, NL-71-101, ONC201, OSU-A9, Perifosina (D-21266), PH-316, PHT-427, PIT-1, SR13668, TCN, TCN-P, triciribina (monohidrato de fosfato de triciribina), uprosertib, wortmanina, o sus combinaciones. En algunas modalidades, el inhibidor de AKT es capivasertib (AZD-5363), miransertib (por ejemplo, mesilato de miransertib), pifusertib, uprosertib, BXT-10 o sus combinaciones.

En algunas modalidades, el inhibidor de mTOR es MLN0128, AZD-2014, CC-223, AZD2014, CC-115, everolimus (RAD001), temsirolimus (CCI-779), ridaforolimus (AP-23573), sirolimus (rapamicina) o sus combinaciones. En algunas modalidades, el inhibidor de mTOR es apitolisib, bimiralisib, dactolisib, everolimus, fosciclopirox (por ejemplo, fosciclopirox sódico), gedatolisib, onatasertib, paxalisib, sapanisertib, sirolimus, 2-hidroxilinoleato de sodio, temsirolimus, umirolimus, zandelisib, zotarolimus, BI-860585, CC-115, PF-04691502 o sus combinaciones.

En algunas modalidades, el inhibidor de farnesil transferasa es lonafarnib, tipifarnib, BMS-214662, L778123, L744832 y FTI-277. En algunas modalidades, el inhibidor de farnesil transferasa es lonafarnib, tipifarnib, BMS-214662, o sus combinaciones.

En algunas modalidades, un agente quimioterapéutico incluye un inhibidor de replicación de ADN (por ejemplo, un intercalador de ADN (por ejemplo, una antraciclina)), un entrecruzador de ADN (por ejemplo, ciclofosfamida, una mitomicina (por ejemplo, mitomicina C), un complejo de platino), un inhibidor de ribonucleótido-difosfato reductasa (por ejemplo, gemcitabina), o un inhibidor de topoisomerasa), un agente antimicrotúbulo (por ejemplo, un taxano a alcaloide de vinca o eribulina), o sus combinaciones.

Los ejemplos no limitantes de un taxano incluyen paclitaxel, docetaxel, abraxano y taxotere.

En algunas modalidades, la antraciclina se selecciona de daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina y sus combinaciones.

En algunas modalidades, el agente a base de platino se selecciona de carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, nedplatino, tetranitrato de triplatina, fenantriplatino, picoplatino, satraplatino y sus combinaciones.

En algunas modalidades, la quimioterapia es un complejo de platino, un inhibidor de microtúbulos (por

ejemplo, un desestabilizador de microtúbulos o un estabilizador de microtúbulos), un inhibidor de topoisomerasa o un conjugado anticuerpo-fármaco que incluye cualquiera de estos. En algunas modalidades, el complejo de platino es carboplatino, cisplatino, lobaplatino, miriplatino, oxaliplatino, o sus combinaciones. En algunas modalidades, el inhibidor de microtúbulos es cabazitaxel, colchicina, desoxiepotilona B, docetaxel, eribulina, ixabepilona, nab-paclitaxel, paclitaxel, plinabulina, sabizabulina, tirbanibulina, vinblastina, vinflunina, vinorelbina o sus combinaciones. En algunas modalidades, el inhibidor de microtúbulos es cabazitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel, paclitaxel o sus combinaciones. En algunas modalidades, el inhibidor de topoisomerasa es aclarubicina, amsacrina, belotecano, camptotecina, daunorubicina, dexrazoxano, elliptinio, epirubicina, etopósido, gepotidacina, idarubicina, mitoxantrona, nemonoxacina, pirarubicina, pixantrona, razoxano, rubitecano, sobuzoxano, temozolomida, tenipósido, topotecán, SN-38 o sus combinaciones. En algunas modalidades, el agente hipometilante es azacitidina, decitabina o sus combinaciones. En algunas modalidades, la quimioterapia es un complejo de platino y un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo, cisplatino y etopósido). En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco, incluido el inhibidor de microtúbulos,

es belantamab mafodotina, brentuximabφ, cofetuzumab pelidotina, disitamab vedotin, enfortumab vedotin (por ejemplo, enfortumab vedotin-ejfv, o un biosimilar de estos), mirvetuximab soravtansina (por ejemplo, mirvetuximab soravtansina-ginx, o un biosimilar de estos), polatuzumab vedotin, telisotuzumab vedotin, tisotumab vedotin, trastuzumab emtansina (por ejemplo, ado-trastuzumab emtansina, o un biosimilar de estos), tusamitamab ravtansina, upifitamab rilsodotina, zilovertamab vedotin, Alpha-Her2-pAF1-AS-269, BAT-8001, TAA-013, biosimilares de los mismos, o sus combinaciones. En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco que incluye el inhibidor de microtúbulos es enfortumab vedotin (por ejemplo, enfortumab vedotin-ejfv, o un biosimilar de este). En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco que incluye el inhibidor de microtúbulos es mirvetuximab soravtansina (por ejemplo, mirvetuximab soravtansina-ginx, o un biosimilar de este). En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco que incluye el inhibidor de microtúbulos es trastuzumab emtansina (por ejemplo, ado-trastuzumab emtansina, o un biosimilar de este). En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco que incluye el inhibidor de la topoisomerasa es datopotamab deruxtecan, patritumab deruxtecan, sacituzumab govitecan (por ejemplo, sacituzumab govitecan-hziy, o un biosimilar de este),

trastuzumab deruxtecan (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, o un biosimilar de este), o sus combinaciones. En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco que incluye el inhibidor de topoisomerasa es sacituzumab govitecan (por ejemplo, sacituzumab govitecan-hziy, o un biosimilar de este). En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco que incluye el inhibidor de topoisomerasa es trastuzumab deruxtecan (por ejemplo, fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, o un biosimilar de este).

En algunas modalidades, el inhibidor del EGFR es abivertinib, afatinib, alflutinib, almonertinib, amivantamab, befotertinib, bleomycetina, brigatinib, canertinib, cetuximab, dacomitinib, delfinidina, depatuxizumab, dovitinib, duligotumab, erlotinib, furmonertinib, futuximab, gefitinib, icotinib, imgatuzumab, lapatinib, lazertinib, lisocabtagén, mereletinib, mobocertinib, modotuximab, nazartinib, necitumumab, neratinib, nimotuzumab, olmutinib, osimertinib, panitumumab, pelitinib, pingyangmicina, poziotinib, pirotinib, quercetina, sapitinib, tarloxotinib, tesevatinib, tomuzotuximab, vandetanib, varlitinib, zalutumumab, y zorifertinib. En algunas modalidades, el inhibidor del EGFR es abivertinib, afatinib (por ejemplo, dimaleato de afatinib), alflutinib (por ejemplo, mesilato de alflutinib), almonertinib (por ejemplo, mesilato de almonertinib), befotertinib, brigatinib, canertinib,

dacomitinib (por ejemplo, monohidrato de dacomitinib), dovitinib, erlotinib (por ejemplo, clorhidrato de erlotinib), gefitinib, icotinib, lapatinib (por ejemplo, ditosilato de lapatinib monohidratado), larotinib, lazertinib, limertinib, mobocertinib (por ejemplo, succinato de mobocertinib), nazartinib, neratinib (por ejemplo, maleato de neratinib), olmutinib, osimertinib (por ejemplo, mesilato de osimertinib), pelitinib, poziotinib, pirotinib (por ejemplo, maleato de pirotinib), ruserontinib (SKLB-1028), sapitinib, solvozertinib, tesevatinib, vandetanib, varlitinib, zorifertinib, BIBW-2948, BPI-7711, HA-121-28, SH-1028, o sus combinaciones.

En algunas modalidades, el inhibidor de PARP es iniparib, niraparib, olaparib (LYNPARZA®), pamiparib (BGB-290), rucaparib, talazoparib, veliparib, 2X-121, ABT-767, BMN 673, BSI-201, CEP 9722, E7016, IMP4297, INO-1001, JPI-289, KU-0059436 (AZD2281), NOV1401, PF-01367338 y RBN-2397. En algunas modalidades, el inhibidor de PARP es fuzuloparib (fluzoparib), niraparib (por ejemplo, monohidrato de tosilato de niraparib), olaparib, pamiparib, rucaparib (por ejemplo, camsilato de rucaparib), saruparib (AZD5305), senaparib, estenoparib, talazoparib (por ejemplo, tosilato de talazoparib), veliparib, CEP-9722, JPI-289, NMS-03305293 o sus combinaciones. En algunas modalidades, el inhibidor de PARP es un inhibidor de PARP1. En algunas modalidades,

el inhibidor de PARP1 es saruparib (AZD5305), NMS-03305293 o sus combinaciones.

Los ejemplos no limitantes de inmunoterapia incluyen terapias de puntos de control inmunitarios. Los ejemplos no limitantes de terapias de puntos de control inmunitarios incluyen anticuerpos y/o inhibidores dirigidos a CTLA-4, PD-1, PD-L1, BTLA, LAG-3, ADORA2A, TIM-3, B7-H3, VISTA, IDO y sus combinaciones.

En algunas modalidades, la terapia anti-CTLA4 es abatacept (por ejemplo, ORENCIA® (abatacept), o un biosimilar de este), botensilimab, cadonilimab, erfonrilimab, gotistobart, ipilimumab (por ejemplo, YERVOY® (ipilimumab) o un biosimilar de este), nurulimab, quavonlimab, tremelimumab (ticilimumab) (por ejemplo, IMIUDO® (tremelimumab) o un biosimilar de este), volrustomig, vudalimab, zalifrelimab, BMS-986218, PSB-205, biosimilares de estos, o sus combinaciones.

En algunas modalidades, la terapia anti-PD1 es balstilimab, budigalimab, cadonilimab, camrelizumab, cemiplimab (por ejemplo, cemiplimab-rwlc, o un biosimilar de este), cetrelimab, dostarlimab (por ejemplo, dostarlimab-gxly, o un biosimilar de este), ezabenlimab, geptanolimab, ivonescimab, nivolumab (por ejemplo, OPDIVO® (nivolumab), o un biosimilar de este), nofazinlimab, pembrolizumab (por ejemplo, CLAVETRUDA® (pembrolizumab), o un biosimilar de este), penpulimab, pidilizumab,

pimivalimab, prolgolimab, pucotenlimab, retifanlimab (por ejemplo, retifanlimab-dlwr, o un biosimilar de este), rilvegostomig, rosnilimab, rulonilimab, sasanlimab, serplulimab, sintilimab (por ejemplo, TYVYT® (sintilimab), o un biosimilar de este), spartalizumab, tebotelimab, tislelizumab, toripalimab, volrustomig, vudalimab, zimberelimab, QL-1604, HX-009, INCB-086550, RG-6139, BAT-1306, SG-001, biosimilares de estos, o sus combinaciones.

En algunas modalidades, la terapia anti-PD-L1 es adebrelimab, (por ejemplo, TECENTRIQ® (atezolizumab), o un biosimilar de este), avelumab (por ejemplo, BAVENCIO® (avelumab), o un biosimilar de este), bintrafusp alfa, cosibelimab, danburstotug, durvalumab (por ejemplo, IMFINZI® (durvalumab), o un biosimilar de este), envafolimab (por ejemplo, ENWEIDA® (envafolimab), o un biosimilar de este), erfonrilimab, pacmilimab, socazolimab, sugemalimab (por ejemplo, CEJEMLY® (sugemalimab), o un biosimilar de este), A-167, APL-502, AUPM-170, BNT-311, SHR-1701, biosimilares de estos, o sus combinaciones.

En algunas modalidades, el inhibidor de PD-L1 es INCB-086550.

En algunas modalidades, la terapia anti-LAG3 es eftilagimod alfa, favezelimab, fianlimab, ieramilimab, INCAGN-02385, miptenalimab, relatlimab (por ejemplo, relatlimab-rmbw, o un biosimilar de este), tebotelimab, IBI-

110, LBL-007, RG-6139, biosimilares de estos, o sus combinaciones.

En algunas modalidades, el inhibidor de ADOR2A es etrumadenante, inupadenante, istradefilina, mefloquina (por ejemplo, mefloquina), taminadenant, CPI-444, PBF-999 o sus combinaciones. En algunas modalidades, el inhibidor de ADOR2A es etrumadenante, inupadenante, istradefilina, mefloquina (por ejemplo, mefloquina), taminadenant, PBF-999, o sus combinaciones.

En algunas modalidades, la terapia anti-TIM3 es cobolimab, sabatolimab (MBG-453), AZD-7789, INCAGN-02390, TQB-2618 o sus combinaciones.

En algunas modalidades, la terapia anti-B7-H3 es omburtamab, enoblituzumab o sus combinaciones.

En algunas modalidades, la terapia anti-VISTA es onvatilimab (JNJ-61610588), HMBD-002, K01401-020, KVA-12.1, SNS-101, o sus combinaciones.

En algunas modalidades, el inhibidor de IDO (por ejemplo, inhibidor de IDO1 y/o IDO2) es 3-deazaguanina, beta-lapachona, diindolilmetano, epacadostat, indol-3-carbinol, indoximod, sertaconazol (por ejemplo, nitrato de sertaconazol) o sus combinaciones.

Véase, por ejemplo, Marin-Acevedo, y otros, *J Hematol Oncol*. 11: 39 (2018), doi: 10.1186/s13045-018-0582-8.

En algunas modalidades, la terapia o agente terapéutico adicional es una combinación de atezolizumab y nab-paclitaxel.

En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita (a) un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en donde las cantidades del compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por

ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y el agente terapéutico adicional son eficaces juntos para tratar el cáncer.

En algunas modalidades, el/los agente(s) terapéuticos adicionales incluyen cualquiera de las terapias o agentes terapéuticos enumerados anteriormente que son estándares de atención en cánceres en donde el cáncer tiene una desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación o amplificación de KRas). En algunas modalidades, el/los agente(s) terapéuticos adicionales incluyen cualquiera de las terapias o agentes terapéuticos enumerados anteriormente que son estándares de atención en un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))).

Estos agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse con una o más dosis del compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-**

b2)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o composición farmacéutica del mismo, como parte de las mismas formas de dosificación o formas separadas, a través de la misma vía de administración o de vías diferentes, y/o en los mismos o diferentes esquemas de administración de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar conocida por un experto en la técnica.

En la presente también se proporciona (i) una composición farmacéutica para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende (a) un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal

farmacéuticamente aceptable de estos, (b) al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales ilustrativos descritos en la presente o conocidos en la técnica), y (c) opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en donde las cantidades del compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y del agente terapéutico adicional son eficaces juntos para tratar el cáncer; (ii) el uso de dicha composición para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; y (iii) un empaque o producto comercial que comprende tal composición para uso simultáneo, separado o secuencial. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas

G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))).

En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar un cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita (a) un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y (b) un agente terapéutico adicional, en donde el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**)

(por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente, por separado o secuencialmente, en donde las cantidades del compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y el agente terapéutico adicional son eficaces juntos para tratar el cáncer. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-**

b1), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como dosificaciones separadas. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y el agente terapéutico adicional se administran como dosificaciones separadas secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente efectiva conjunta, por ejemplo, en dosis diarias o intermitentes. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**)

(por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como una dosificación combinada. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a KRas (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V))).

El término "tipo silvestre" o "tipo silvestre" describe una secuencia de ácido nucleico (por ejemplo, un gen *KRAS* o un ARNm de KRas) o proteína (por ejemplo, una proteína KRas) que se encuentra típicamente en un sujeto que no tiene una enfermedad o trastorno relacionado con el ácido nucleico o proteína de referencia. Aunque una secuencia de ácido nucleico o proteína de tipo silvestre es la secuencia que se encuentra típicamente en un sujeto que no tiene una enfermedad o trastorno relacionado con el ácido nucleico o proteína de referencia, no es necesariamente el caso de que un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno relacionado con el ácido nucleico o proteína de referencia carezca de una secuencia de tipo silvestre. Por ejemplo, un sujeto con

una duplicación génica del gen de referencia puede tener la secuencia de tipo silvestre pero aún podría tener una enfermedad o trastorno relacionado con el ácido nucleico o proteína de referencia debido al evento de duplicación. Como otro ejemplo, un sujeto con una enfermedad o trastorno relacionado con el ácido nucleico o proteína de referencia puede tener un alelo que codifica la proteína de tipo silvestre, y otro alelo que codifica una proteína mutante.

El término "KRas de tipo silvestre" o "Kras de tipo silvestre" describe un ácido nucleico de KRas (por ejemplo, un gen *KRAS* o un ARNm de KRas) o proteína (por ejemplo, una proteína KRas) que se encuentra en un sujeto que no tiene una enfermedad asociada a KRas, por ejemplo, un cáncer asociado a KRas (y opcionalmente tampoco tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a KRas y/o no se sospecha que tenga una enfermedad asociada a KRas), o se encuentra en una célula o tejido de un sujeto que no tiene una enfermedad asociada a KRas, por ejemplo, un cáncer asociado a KRas (y opcionalmente tampoco tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a KRas y/o no se sospecha que tenga una enfermedad asociada a KRas). Aunque una secuencia de ácido nucleico o proteína de KRas de tipo silvestre es la secuencia que se encuentra típicamente en un sujeto que no tiene una enfermedad o trastorno asociado a KRas, no es necesariamente el caso de que un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociado

a KRas carezca de la secuencia de KRas de tipo silvestre. Por ejemplo, un sujeto con una duplicación del gen KRas puede tener la secuencia de tipo silvestre pero aún podría tener una enfermedad o trastorno asociado a KRas debido al evento de duplicación. Como otro ejemplo, un sujeto con una enfermedad o trastorno asociado a KRas puede tener un alelo que codifica la proteína KRas de tipo silvestre, y otro alelo que codifica una proteína KRas mutante.

Como se usa en la presente, los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren a medidas terapéuticas o paliativas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio, en su totalidad o en parte, de los síntomas asociados con una enfermedad o trastorno o afección, disminución del alcance de la enfermedad, estado de la enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad (por ejemplo, uno o más síntomas de la enfermedad) y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. “Tratamiento” también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

Como se usa en la presente, los términos “sujeto”, “individuo” o “paciente”, se usan indistintamente, se refieren a cualquier animal, que incluye mamíferos tales

como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdo, ganado, oveja, caballos, primates y seres humanos. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el sujeto experimentó y/o mostró al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno que se va a tratar y/o prevenir.

En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico.

El término "sujeto pediátrico" como se usa en la presente se refiere a un sujeto menor de 21 años en el momento del diagnóstico o tratamiento. El término "pediátrico" puede dividirse adicionalmente en varias subpoblaciones, que incluye: neonatos (desde el nacimiento hasta el primer mes de vida); lactantes (de 1 mes a dos años de edad); niños (de dos años a 12 años de edad); y adolescentes (de 12 años a 21 años de edad (hasta, pero sin incluir, el cumpleaños vigésimo segundo)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Textbook of Pediatrics*, 15.a Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, y otros, *Rudolph's Pediatrics*, 21a Ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2002; y Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2a Ed. Baltimore: William y Wilkins; 1994. En algunas modalidades, un sujeto pediátrico es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde los 29 días de edad hasta menos de dos años de edad, desde los dos años de edad hasta menos de 12 años de edad, o desde

los 12 años de edad hasta los 21 años de edad (hasta, pero sin incluir, el cumpleaños de vigésimo segundo). En algunas modalidades, un sujeto pediátrico es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde los 29 días de edad hasta menos de 1 año de edad, de un mes de edad a menos de cuatro meses de edad, desde los tres meses de edad hasta menos de siete meses de edad, desde los seis meses de edad hasta menos de 1 año de edad, desde 1 año de edad hasta menos de 2 años de edad, desde los 2 años de edad hasta los 3 años de edad, desde los 2 años de edad hasta los siete años de edad, desde los 3 años de edad hasta los 5 años de edad, desde los 5 años hasta los 10 años, desde los 6 años de edad hasta los 13 años de edad, desde los 10 años hasta los 15 años, o de 15 a menos de 22 años.

El término "mutación de activación" en referencia a KRas describe una mutación en un gen *KRas* que resulta en la expresión de una proteína KRas que tiene una actividad GTPasa disminuida y/o una actividad de activación efectora aumentada, por ejemplo, en comparación con una proteína KRas de tipo silvestre, por ejemplo, cuando se analiza en condiciones idénticas. Por ejemplo, una mutación de activación puede ser una mutación en un gen *KRAS* que da como resultado la expresión de una proteína KRas que tiene una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez) sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, cualquier combinación de cualquiera de las

sustituciones de aminoácidos descritas en la presente) que tiene una actividad GTPasa disminuida, por ejemplo, en comparación con una proteína KRas de tipo silvestre, por ejemplo, cuando se analiza en condiciones idénticas. En otro ejemplo, una mutación de activación puede ser una mutación en un gen *KRAS* que da como resultado la expresión de una proteína KRas que tiene uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez) aminoácidos eliminados, por ejemplo, en comparación con una proteína KRas de tipo silvestre, por ejemplo, cuando se analiza en condiciones idénticas. En otro ejemplo, una mutación de activación puede ser una mutación en un gen *KRAS* que resulta en la expresión de una proteína KRas que tiene al menos uno (por ejemplo, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 12, al menos 14, al menos 16, al menos 18 o al menos 20) aminoácidos insertados en comparación con una proteína KRas de tipo silvestre, por ejemplo, la proteína KRas de tipo silvestre ilustrativa descrita en la presente, por ejemplo, cuando se analiza en condiciones idénticas. Se conocen en la técnica ejemplos de mutaciones de activación adicionales.

El término “prevenir”, como se usa en la presente, significa retrasar la aparición, recurrencia o propagación, en su totalidad o en parte, de la enfermedad

o afección como se describió en la presente, o un síntoma de la misma.

El término “agencia reguladora” se refiere a la agencia de un país para la aprobación del uso médico de agentes farmacéuticos en el país. Por ejemplo, un ejemplo no limitante de una agencia reguladora es la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

La frase “cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un sujeto que necesita dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar una enfermedad o trastorno asociado a KRas (por ejemplo, una enfermedad o trastorno asociado a KRas mutante (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, o un cáncer asociado a KRas G12V (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V)), (ii) atenuar, mejorar, o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad en particular, trastorno, o condición, o (iii) retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad particular, trastorno, o afección descrita en la presente. La cantidad de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-**

2)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, que corresponderá a tal cantidad variará en dependencia de factores tales como el compuesto particular, la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto que necesita tratamiento, pero puede determinarse de forma rutinaria por un experto en la técnica.

Composiciones farmacéuticas y administración

General

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-**

e))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administra como una composición farmacéutica que incluye el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describió en la presente.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de este, pueden administrarse en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos convencionales. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d-α-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas farmacéuticas de dosificación tales como Tweens,

poloxámeros u otras matrices de suministro polimérico similares, proteínas séricas, tal como albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, tris, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros con bloque de polietileno-polioxipropileno, y grasa de lana. Las ciclodextrinas tales como α-, β-, y γ-ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2- y 3-hidroxipropil-β-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también pueden usarse para mejorar el suministro de los compuestos descritos en la presente. Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contienen un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-**

b1), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, como se describió en la presente en el intervalo de 0,005 % a 100 % con el equilibrio formado de excipiente no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener 0,001 %-100 % de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, proporcionado en la presente, en una modalidad 0,1-95 %, en otra modalidad 75-85 %, en una modalidad adicional 20-80 %. Los métodos reales para preparar tales formas de dosificación se conocen, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, ver *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22.ª edición (Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido. 2012).

Vías de administración y componentes de la composición

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de este, pueden administrarse a un sujeto que lo

necesita por cualquier vía de administración aceptada. Las vías de administración aceptable incluyen, pero no se limitan a, bucal, cutánea, endocervical, endosinusial, endotraqueal, enteral, epidural, intersticial, intraabdominal, intraarterial, intrabronquial, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronaria, intradérmica, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intragingival, intraileal, intralinfática, intramedular, intrameningea, intramuscular, intraovárica, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, intrasinal, intraespinal, intrasinovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumoral, intrauterina, intravascular, intravenosa, nasal, nasogástrica, oral, parenteral, percutánea, peridural, rectal, respiratoria (inhalación), subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica, transmucosa, transtraqueal, ureteral, uretral y vaginal. En ciertas modalidades, una vía de administración preferida es parenteral (por ejemplo, intratumoral).

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**),

(**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, como se describió en la presente, o una composición farmacéutica de esta, puede administrarse por vía oral a un sujeto que lo necesita. Sin estar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que la dosificación oral (por ejemplo, frente a la dosificación IV) puede ser preferida por los pacientes por conveniencia, percepción de la eficacia y/o experiencia pasada.

Las composiciones pueden formularse para la administración parenteral, por ejemplo, formularse para inyección a través de las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea o incluso intraperitoneal. Típicamente, tales composiciones pueden prepararse como inyectables, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones; también pueden prepararse formas sólidas adecuadas para usar para preparar soluciones o suspensiones tras la adición de un líquido antes de la inyección; y las preparaciones también pueden, además, emulsionarse. Los expertos en la técnica conocerán la preparación de tales formulaciones a la luz de la presente descripción.

Las formas farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas

estériles; formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de cacahuete o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación excepcional de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y fluida en la medida en que pueda inyectarse fácilmente. Además, debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción de contaminación de microorganismos, tales como bacterias y hongos.

El portador, además, puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de estos, y aceites vegetales. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión, y mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede producirse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, preferentemente se incluye agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede producirse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación de los compuestos activos en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son técnicas de secado al vacío y secado por congelación, que producen un polvo del ingrediente activo, más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente filtrada estéril de este.

Las inyecciones intratumorales se analizan, por ejemplo, en Lammers, y otros, "Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems" *Neoplasia*. **2006**, *10*, 788–795, doi: 10.1593/neo.06436.

Excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en la composición rectal como un gel, crema, enema, o supositorio rectal, incluyen, entre otros, uno o más glicéridos de manteca de cacao, polímeros sintéticos, como polivinilpirrolidona, PEG (como ungüentos de PEG), glicerina, gelatina glicerinada, aceites vegetales

hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicol de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol vaselina, lanolina anhidra, aceite de hígado de tiburón, sacarinato de sodio, mentol, aceite de almendra dulce, sorbitol, benzoato de sodio, anóxido SBN, aceite esencial de vainilla, aerosol, parabenos en fenoxietanol, metil p-oxibenzoato de sodio, propil p-oxibenzoato de sodio, dietilamina, carbómeros, carbopol, metiloxibenzoato, éter cetostearílico de macrogol, caprilocaprato de coco, alcohol isopropílico, propilenglicol, parafina líquida, goma xantana, carboxi-metabisulfito, edetato de sodio, benzoato de sodio, metabisulfito de potasio, extracto de semilla de pomelo, metilsulfonilmetano (MSM), ácido láctico, glicina, vitaminas, como vitamina A y E y acetato de potasio.

En ciertas modalidades, los supositorios pueden prepararse mediante la mezcla de un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una

sal farmacéuticamente aceptable de estos, con excipientes o portadores no irritantes adecuados, como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto y liberan el compuesto activo. En otras modalidades, las composiciones para la administración rectal tienen forma de un enema.

En otras modalidades, los compuestos descritos en la presente, o una composición farmacéutica de estos, son adecuados para el suministro local al tubo digestivo o GI por medio de administración oral (por ejemplo, formas de dosificación sólidas o líquidas).

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal

farmacéuticamente aceptable de estos, se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, como citrato de sodio o fosfato de dicálcico y/o: a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y acacia, c) humectantes, como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, patata o almidón de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol sólido, laurilsulfato de sodio, y sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender además agentes amortiguadores. Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden, además, emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y rellenas duramente mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar lechoso, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

En una modalidad, las composiciones adoptarán la forma de una forma de dosificación unitaria tal como una píldora o comprimido y, por lo tanto, la composición puede contener, junto con un compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, proporcionado en la presente, un diluyente como la lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico, o similares; un lubricante tal como estearato de magnesio o similar; y un aglutinante tal como almidón, goma acacia, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa, o similares. En otra forma de dosificación sólida, un polvo, marume, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, poloxámero 124 o triglicéridos) se encapsula en una cápsula (cápsula base de gelatina o celulosa). Formas de dosificación unitaria en las que uno o más compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**)

(por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de este, se proporcionan en la presente o además, se contemplan agentes activos adicionales separados físicamente; *por ejemplo*, cápsulas con gránulos (o comprimidos en una cápsula) de cada fármaco; tabletas de dos capas; cápsula de gel de dos compartimentos, etc. Además, se contemplan formas de dosificación oral con cubierta entérica o de liberación retardada.

Otros compuestos fisiológicamente aceptables incluyen agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes o conservantes que son particularmente útiles para prevenir el crecimiento o la acción de microorganismos. Varios conservantes se conocen bien e incluyen, por ejemplo, fenol y ácido ascórbico.

En ciertas modalidades los excipientes son estériles y generalmente libres de materia no deseada. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas

de esterilización convencionales bien conocidas. Para varios excipientes en forma de dosificación oral, tales como comprimidos y cápsulas, no se requiere esterilidad. El estándar USP/NF es usualmente suficiente.

En ciertas modalidades, las formas de dosificación oral sólidas pueden incluir además uno o más componentes que predisponen química y/o estructuralmente la composición para el suministro del compuesto de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**), (**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**),(**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, al estómago o al tracto gastrointestinal inferior; por ejemplo, el colon ascendente y/o el colon transversal y/o el colon distal y/o el intestino delgado. Las técnicas de formulación ilustrativas se describen, por ejemplo, en Filipski, K.J., y otros, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2013**, *13*, 776-802, doi: 10.2174/1568026611313070002.

Los ejemplos incluyen técnicas de direccionamiento al tracto gastrointestinal superior, por ejemplo, Accordion Pill (Intec Pharma), cápsulas flotantes y materiales capaces de adherirse a las paredes mucosas.

Otros ejemplos incluyen técnicas de direccionamiento al tracto gastrointestinal inferior. Para dirigirse a varias regiones en el tracto intestinal, están disponibles varios recubrimientos y excipientes entéricos/sensibles al pH. Estos materiales son típicamente polímeros que se diseñan para disolverse o erosionarse en intervalos de pH específicos, seleccionados en base a la región del tracto gastrointestinal para la liberación conveniente del fármaco. Estos materiales además funcionan para proteger los fármacos lábiles a ácidos del fluido gástrico o limitar la exposición en los casos en los que el ingrediente activo puede irritar al tracto gastrointestinal superior (por ejemplo, series de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, Coateric (ftalato de acetato de polivinilo), ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, serie Eudragit (copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo) y Marcoat). Otras técnicas incluyen formas de dosificación que responden a la flora local en el tracto gastrointestinal, cápsula de administración colónica controlada por presión y Pulsincap.

Las composiciones oculares pueden incluir, sin limitación, uno o más de los siguientes: viscogénicos (por ejemplo, carboximetilcelulosa, glicerina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol); estabilizadores (por ejemplo, Pluronic (copolímeros de tribloque), ciclodextrinas); conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, ETDA, SofZia (ácido bórico, propilenglicol, sorbitol y cloruro de zinc; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (complejo de oxicloruro estabilizado; Allergan, Inc.)).

Las composiciones tópicas pueden incluir ungüentos y cremas. Los ungüentos son preparaciones semisólidas que se basan típicamente en petrolato u otros derivados del petróleo. Las cremas que contienen el agente activo seleccionado son típicamente emulsiones líquidas viscosas o semisólidas, ya sea aceite en agua o agua en aceite. Las bases de la crema se pueden lavar en agua típicamente, y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa, además, a veces llamada la fase “interna”, generalmente comprende petrolato y un alcohol graso, como alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa usualmente, aunque no necesariamente, excede la fase oleosa en volumen, y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema es generalmente un surfactante no iónico, aniónico, catiónico o anfótero. Al igual que con otros portadores o vehículos, una base de ungüento debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.

En cualquiera de las modalidades anteriores, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen uno o más de los siguientes: lípidos, vesículas multilaminares reticuladas interbicapa, ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico) biodegradable a base de [PLGA] o nanopartículas a base de polianhídrido, o micropartículas y bicapas lipídicas soportadas por partículas nanoporosas.

Dosificación

Las dosificaciones pueden variar en dependencia del requisito del paciente, la gravedad de la afección que se trata y el compuesto particular que se emplea. La determinación de la dosificación adecuada para una situación particular puede determinarse por un experto en la técnica médica. La dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones a lo largo del día o por medios que proporcionan un suministro continuo.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se administran a una dosificación de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg (por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg

a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg).

Regímenes

Las dosificaciones anteriores pueden administrarse diariamente (por ejemplo, como una dosis única o como dos o más dosis divididas) o no diariamente (por ejemplo, cada dos días, cada dos días, cada tres días, una vez a la semana, dos semanas, una vez cada dos semanas, una vez al mes).

En algunas modalidades, el período de administración de un compuesto descrito en la presente es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4

meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. En una modalidad adicional, un período durante el cual se interrumpe la administración es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. En una modalidad, un compuesto terapéutico se administra a un individuo durante un período de tiempo seguido de un período de tiempo separado. En otra modalidad, un compuesto terapéutico se administra durante un primer período y un segundo período después del primer período, con la administración detenida durante el segundo período, seguido de un tercer período donde se inicia la administración del compuesto terapéutico y después un cuarto período después del tercer período donde se detiene la administración. En un aspecto de esta modalidad, el período de administración de un compuesto terapéutico seguido de un período donde se detiene la administración se repite por un período de tiempo determinado o indeterminado. En una modalidad adicional, un período de administración es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4

meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. En una modalidad adicional, un período durante el cual se interrumpe la administración es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más.

El término “aceptable” con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en la presente, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se trata.

“API” se refiere a un ingrediente farmacéutico activo.

El término “excipiente” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, como un relleno líquido o sólido, diluyente, portador, solvente o material de encapsulado. En una modalidad, cada componente es “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para usar en contacto con el tejido u órgano de humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad excesivas u otros

problemas o complicaciones, proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. *Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ra ed.*; Lippincott William and Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ta ed.*; Rowe *y otros*, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives, 3ra ed.*; Ash y Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation y fórmulation, 2da ed.*; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no provoca irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En ciertos casos, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen mediante la reacción de un compuesto descrito en la presente, con ácidos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. En algunos casos, sales farmacéuticamente aceptables se obtienen al hacer reaccionar un compuesto que tiene un grupo ácido descrito en la presente con una base para formar una sal como una sal de amonio, una sal metálica alcalina, como una sal de sodio o potasio, una sal metálica

alcalinotérrea, como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas como diciclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales con aminoácidos como arginina, lisina, y similares, o mediante otros métodos previamente determinados. El término "sales farmacológicamente aceptables" no se limita específicamente en la medida en que pueda usarse en medicamentos. Los ejemplos de una sal que los compuestos descritos en la presente forman con una base incluyen los siguientes: sales de estos con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; sales de estos con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina y etanolamina; sales de estos con aminoácidos básicos como lisina y ornitina; y sal de amonio. Las sales pueden ser sales de adición de ácido, que se ejemplifican específicamente mediante sales de adición de ácido con lo siguiente: ácidos minerales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico: ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, y ácido etanosulfónico; aminoácidos ácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico.

El término “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en la presente con otros componentes químicos (denominados colectivamente en la presente como “excipientes”), como portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y/o agentes espesantes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un sujeto. Existen múltiples técnicas para administrar un compuesto en la técnica que incluyen, pero no se limitan a: administración rectal, oral, intravenosa, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

Preparación del compuesto

Los compuestos descritos en la presente pueden prepararse de diversas maneras mediante el uso de materiales de partida disponibles comercialmente, compuestos conocidos en la literatura, o a partir de compuestos intermedios fácilmente preparados, mediante el empleo de métodos y procedimientos sintéticos estándar conocidos para los expertos en la técnica, o a la luz de las enseñanzas en la presente.

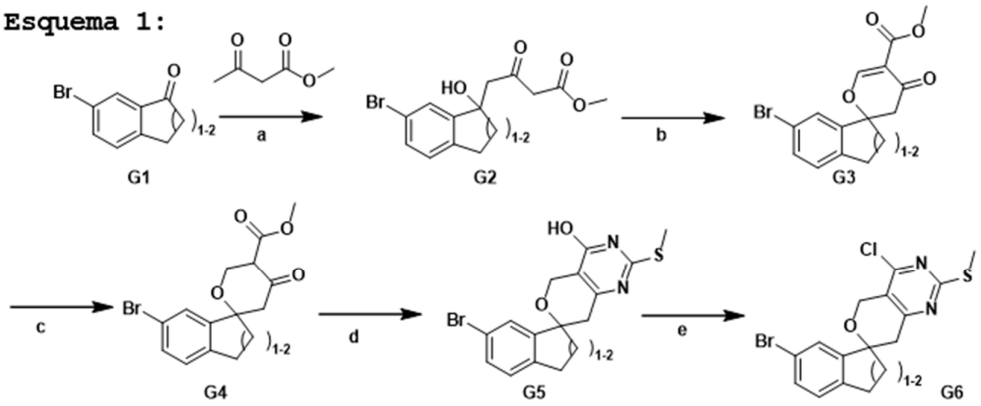
Pueden obtenerse métodos y procedimientos sintéticos estándar para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales de la literatura científica relevante o de libros de texto estándar en el campo. Aunque no se limitan a una o

varias fuentes, los textos clásicos como R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser y M. Fieser, Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley y Sons (1994); Smith, M. B., March, J., March' s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, y Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; y Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups en Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley y Sons: Nueva York, 1999, son libros de texto de referencia útiles y reconocidos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. Las siguientes descripciones de métodos sintéticos se diseñan para ilustrar, pero no para limitar, procedimientos generales para la preparación de compuestos de la presente descripción.

Los procesos sintéticos descritos en la presente pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales; por lo tanto, puede usarse varios materiales de partida sustituidos. Los procesos generalmente proporcionan el compuesto final conveniente en o cerca del final del proceso general, aunque puede ser conveniente en ciertos casos convertir adicionalmente el compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Esquema 1 representa un método ilustrativo para sintetizar ciertos compuestos intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula (**I**):

Esquema 1:



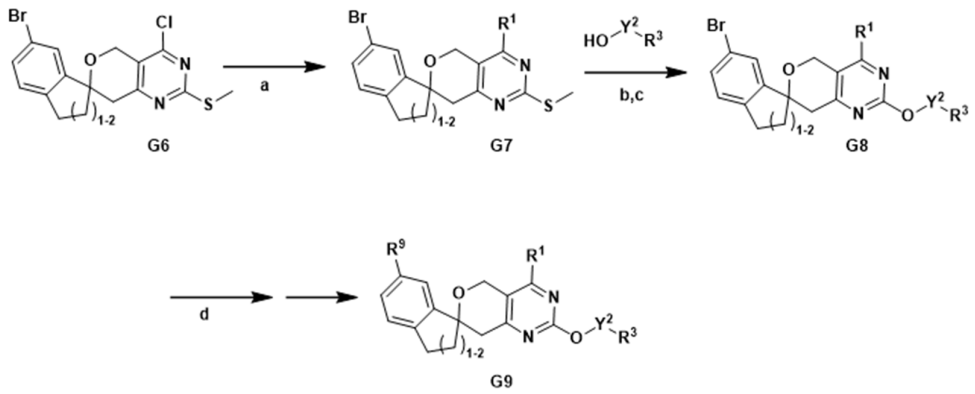
Condiciones ilustrativas: **a.** NaH, LDA, THF, -78 a 10 °C; **b.** DMA-DMF; BF_3•OEt_2, DCM; **c.** L-Selectride, THF; **d.** tiourea, DBU, MeCN; ac. NaOH, MeI o S-metil-tiourea, K_2CO_3, DMF; **e.** $POCl_3$, MeCN, reflujo

Con referencia al **Esquema 1**, se trata 3-oxobutanoato de metilo con una base (por ejemplo, NaH) seguido de una reacción con **G1**, por ejemplo, en presencia de una segunda base (por ejemplo, LDA, - 70 a 10 °C) para proporcionar el compuesto **G2**. La reacción del compuesto **G2** con DMA-DMF en presencia de eterato de BF_3 (por ejemplo, en DCM) proporciona el compuesto **G3** que después se reduce (por ejemplo, con L-selectruro en THF) para proporcionar el compuesto **G4**. La reacción de **G4** con tiourea (por ejemplo, en presencia de una base tal como DBU) en un solvente apropiado (por ejemplo, acetonitrilo) proporciona un producto ciclado. Tratamiento de este producto con yoduro de metilo (por ejemplo, en presencia de NaOH) entonces proporciona el compuesto **G5**. Alternativamente, **G5** puede obtenerse a partir de la reacción de **G4** con S-metiltiourea (por ejemplo, con K_2CO_3 y DMF). La reacción de **G5** con un

agente clorador (por ejemplo, $POCl_3$) en un solvente apropiado (por ejemplo, acetonitrilo) bajo calor (por ejemplo, reflujo en acetonitrilo) entonces proporciona el compuesto **G6**.

Esquema 2 representa un método ilustrativo para sintetizar compuestos **G8** y **G9** que son compuestos de fórmula (**I**).

Esquema 2:



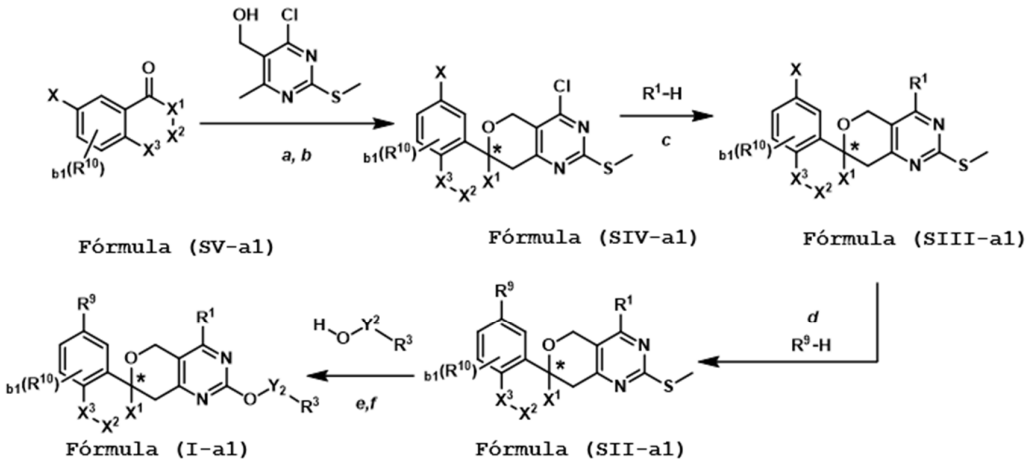
Condiciones ilustrativas: a. DIPEA, MeCN, 80 °C; b. mCPBA u oxona; c. NaH, THF/DMF; d. B_2pin_2, $Pd(dppf)CI_2$, KOAc 1,4-dioxano; H_2O_2, NaOH, MeOH/THF; o NH_2Boc, XantPhos, $Pd(OAc)_2$, Cs_2CO_3, 1,4-dioxano; o KOH, tBuXPhos, Pd_2dba_3, 1,4-dioxano

Con referencia al **Esquema 2**, el compuesto **G6** se somete a una reacción S_NAr (por ejemplo, en presencia de una base tal como DIPEA mediante el uso de, por ejemplo, acetonitrilo como un solvente, por ejemplo, a 80 °C) para proporcionar el compuesto **G7**, en donde $\mathbf{R^1}$ es como se define para la fórmula (**I**) (por ejemplo, en donde $\mathbf{R^1}$ se une al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno).

G7 se oxida después en el tioéter (por ejemplo, con mCPBA u Oxona) y después se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula HO-$\mathbf{Y^2}$-$\mathbf{R^3}$, en donde $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{Y^2}$ son como se definen para la fórmula (**I**), para proporcionar el compuesto **G8** que es un compuesto de fórmula (**I**) con $\mathbf{R^9}$ = Br. El compuesto **G8** puede transformarse en el compuesto **G9** en donde $\mathbf{R^9}$ es como se define para la fórmula (**I**) (por ejemplo, $\mathbf{R^9}$ es OH o NH_2). Por ejemplo, **G8** puede tratarse con B_2pin_2 en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $Pd(dppf)Cl_2$ en presencia de KOAc en 1,4-dioxano) para proporcionar un compuesto de boronato, que después puede convertirse en **G9** (por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto de boronato con H_2O_2 en presencia de NaOH para proporcionar **G9** en donde $\mathbf{R^9}$ = OH). Alternativamente, **G8** puede reaccionar con NH_2Boc en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $Pd(OAc)_2$ en presencia de un ligando apropiado tal como XantPhos y una base (por ejemplo, Cs_2CO_3) en un solvente apropiado (por ejemplo, 1,4-dioxano)), en donde el carbamato resultante puede convertirse a **G9** en donde $\mathbf{R^9}$ es NH_2 mediante la eliminación del grupo Boc. Alternativamente, **G8** puede convertirse en **G9** (en donde $\mathbf{R^9}$ es OH) a través de la reacción con KOH en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd_2dba_3 en presencia de un ligando apropiado (por ejemplo, tBuXPhos) en un solvente apropiado (por ejemplo, 1,4-dioxano)).

Esquema 3 representa métodos ilustrativos para preparar compuestos de fórmula (**I-a1**):

Esquema 3



Condiciones ilustrativas: *a.* LDA, THF, -78 °C; *b.* H_3PO_4, tolueno, reflujo; o TPP, DIAD, THF o TsCI, nBuLi, THF; *c.* DIPEA o TEA, EtOH o 1,4-dioxano; *d.* BrettPhos Pd G_4, Cs_2CO_3, 1,4-dioxano, 80°C; o $Pd(OAc)_2$, Xantphos, Cs_2CO_3, 1,4-dioxano, 80 °C; *e.* Oxona o mCPBA, DCM; *f.* NaH o tBuONa o t-amilONa, THF

Con referencia al **esquema 3**, (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol se trata con una base (por ejemplo, LDA (por ejemplo, en THF a – 78 °C)), seguido de un compuesto de fórmula (**SV-a1**) para proporcionar un compuesto intermedio que se convierte en un compuesto de fórmula (**SIV-a1**) en condiciones apropiadas (por ejemplo, H_3PO_4 en tolueno bajo reflujo; o TPP y DIAD en THF; o TsCl y nBuLi en THF), en donde $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$, $\mathbf{X^3}$, **b1**, y $\mathbf{R^{10}}$ son como se definen para fórmula (**I-a1**); y **X** es halo (por ejemplo, -Br). Un compuesto de fórmula (**SIV-a1**) se hace reaccionar

después con **R**^{1}-H, en donde **R**^{1} es como se define para la Fórmula (**I-a1**) (por ejemplo, **R**^{1} se une al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno), para proporcionar un compuesto de fórmula (**SIII-a1**) en condiciones apropiadas (por ejemplo, en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina o *N*,*N*-diisopropiletilamina) en un solvente apropiado (por ejemplo, EtOH, 1,4-dioxano o DMF)). Un compuesto de fórmula (**SIII-a1**) se hace reaccionar después con un compuesto que tiene fórmula **R**^{9}-H, en donde **R**^{9} es como se define para fórmula (**I-a1**), para proporcionar un compuesto de fórmula (**SII-a1**) en condiciones apropiadas (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando y/o una base (por ejemplo, $Pd(OAc)_2$, XantPhos, Cs_2CO_3, en 1,4-dioxano a 80 °C; o BrettPhos Pd G4, Cs_2CO_3, en 1,4-dioxano a 80 °C)). Subsecuentemente, el grupo tioéter en el compuesto de fórmula (**SII-a1**) se oxida (por ejemplo, con Oxona o mCPBA). Esto es seguido por el acoplamiento con **R**^{3}-**Y**^{2}-OH, en donde **R**^{3} y **Y**^{2} son como se definen para la fórmula (**I-a1**), para proporcionar un compuesto de fórmula (**I-a1**).

Además, se contemplan variaciones a la secuencia de reacción en el **Esquema 3**. Por ejemplo, para proporcionar ciertos compuestos de fórmula (**I-a1**) en donde **R**^{9} es halo, la etapa d en el esquema 3 puede omitirse (es decir, los compuestos de fórmula (**SIII-a1**) se hacen reaccionar con **R**^{3}-**Y**^{2}-OH en las etapas e y f). Por ejemplo, en la preparación

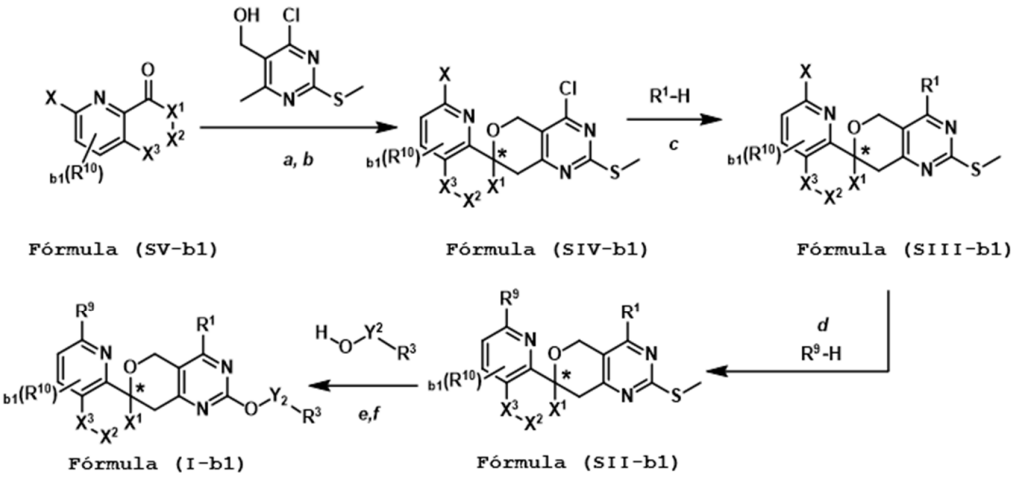
de ciertos compuestos de fórmula (**I-a1**) en donde $\mathbf{R^9}$ es NH_2, el grupo $\mathbf{R^9}$ puede protegerse con uno o dos grupos protectores de nitrógeno (por ejemplo, el NH_2 puede protegerse como NBn_2 o NHBoc) durante la secuencia de reacción, por ejemplo, en fórmula (**SII-a1**) y/o $\mathbf{R^9}$-H de la **etapa d**, seguido de las etapas de desprotección apropiadas (por ejemplo, HCl en 1,4-dioxano para el grupo NHBoc; o $Pd(OAc)_2/H_2$ para NBn_2). Los ejemplos representativos de grupos protectores de nitrógeno incluyen: acetilo (Ac), benzoilo (Bz), bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, pivaloilo, *terc*-butoxicarbonilo (Boc), *terc*-butil acetilo, etiloxicarbonilo, trifluoroacetilo, trifenilmetil (tritilo) y triisopropilsilano. *Ver*: T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective groups en organic chemistry" John Wiley y Sons, 4th Edition, 2006.

Un experto en la técnica comprenderá que el producto final y/o los compuestos intermedios en el **Esquema 3** pueden someterse a transformación(s) de grupo funcional estándar para proporcionar ejemplos de compuestos adicionales de fórmula (**I-a1**). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (**I-a1**) como se proporciona en el **Esquema 3** puede convertirse en un segundo compuesto de fórmula (**I-a1**) que tiene un grupo $\mathbf{R^9}$ diferente. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (**I-a1**) en donde $\mathbf{R^9}$ es $-NHC(O)O^t$ Bu puede convertirse en un segundo compuesto de fórmula (**I-a1**) en

donde **R⁹** es -NH_2 tras el tratamiento con un ácido (por ejemplo, HCl en 1,4-dioxano).

Esquema 4 representa métodos ilustrativos para preparar compuestos de fórmula (**I-b1**):

Esquema 4



Condiciones ilustrativas: ***a.*** LDA, THF, -78 °C; ***b.*** H_3PO_4, tolueno, reflujo; o TPP, DIAD, THF o TsCI, nBuLi, THF; ***c.*** DIPEA o TEA, EtOH o 1,4-dioxano; ***d.*** BrettPhos Pd G_4, Cs_2CO_3, 1,4-dioxano, 80 °C; o $Pd(OAc)_2$, Xantphos, Cs_2CO_3, 1,4-dioxano, 80 °C; ***e.*** Oxona o mCPBA, DCM; ***f.*** NaH o tBuONa o t-amilONa, THF

Con referencia al **Esquema 4**, (4-Cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol se trata con una base (por ejemplo, LDA (por ejemplo, en THF a – 78 °C)), seguido de un compuesto de fórmula (**SV-b1**) para proporcionar un compuesto intermedio que se convierte en un compuesto de fórmula (**SIV-b1**) en condiciones apropiadas (por ejemplo, H_3PO_4 en reflujo de tolueno; o TPP y DIAD en THF; o TsCl y nBuLi en THF), en donde **X^1**, **X^2**, **X^3**, **b1** y **R^{10}** se definen como para fórmula (**I-b1**); y **X** es halo (por ejemplo, -Br). Un

compuesto de fórmula (**SIV-b1**) se hace reaccionar entonces con $\mathbf{R^1}$-H, en donde **R1** es como se define para la fórmula (**I-b1**) (por ejemplo, $\mathbf{R^1}$ se une al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno), para proporcionar un compuesto de fórmula (**SIII-b1**) en condiciones apropiadas (por ejemplo, en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina en un solvente apropiado (por ejemplo, EtOH, 1,4-dioxano o DMF)). Un compuesto de fórmula (**SIII-b1**) se hace reaccionar entonces con un compuesto que tiene fórmula $\mathbf{R^9}$-H, en donde $\mathbf{R^9}$ es como se define para fórmula (**I-b1**), para proporcionar un compuesto de fórmula (**SII-b1**) en condiciones apropiadas (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando y/o una base (por ejemplo, $Pd(OAc)_2$, XantPhos, Cs_2CO_3, en 1,4-dioxano a 80 °C; o BrettPhos Pd G4, Cs_2CO_3, en 1,4-dioxano a 80 °C)). Subsecuentemente, el grupo tioéter en el compuesto de fórmula (**SII-b1**) se oxida (por ejemplo, con Oxona o mCPBA). Esto es seguido por el acoplamiento con $\mathbf{R^3}$-$\mathbf{Y^2}$-OH, en donde $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{Y^2}$ son como se definen para la fórmula (**I-b1**), para proporcionar un compuesto de fórmula (**I-b1**).

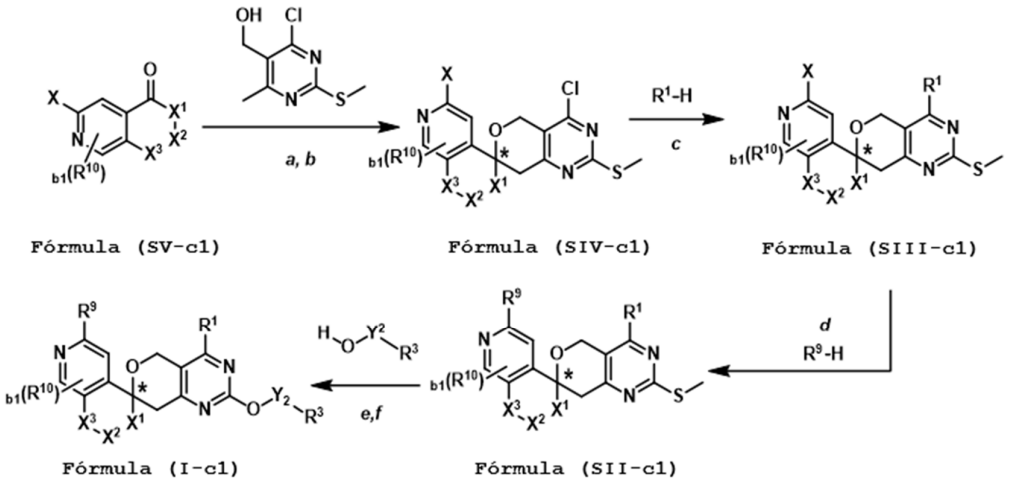
Además, se contemplan variaciones a la secuencia de reacción en el **Esquema 4**. Por ejemplo, para proporcionar ciertos compuestos de fórmula (**I-b1**) en donde $\mathbf{R^9}$ es halo, la **etapa d** en el **esquema 4** puede omitirse (es decir, los compuestos de fórmula (**SIII-b1**) se hacen reaccionar con $\mathbf{R^3}$-

Y^2-OH en las **etapas e** y **f**). Por ejemplo, en la preparación de ciertos compuestos de fórmula (**I-b1**) en donde **R^9** es NH_2, el grupo **R^9** puede protegerse con uno o dos grupos protectores de nitrógeno (por ejemplo, el NH_2 puede protegerse como NBn_2 o NHBoc) durante la secuencia de reacción, por ejemplo, en fórmula (**SII-b1**) y/o **R^9**-H de la **etapa d**, seguido de las etapas de desprotección apropiadas (por ejemplo, HCl en 1,4-dioxano para el grupo NHBoc; o $Pd(OAc)_2/H_2$ para NBn_2).

Un experto en la técnica comprenderá que el producto final y/o los compuestos intermedios en el **Esquema 4** pueden someterse a transformación(s) de grupo funcional estándar para proporcionar ejemplos de compuestos adicionales de fórmula (**I-b1**). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (**I-b1**) como se proporciona en el Es**quema 4** puede convertirse en un segundo compuesto de fórmula (**I-b1**) que tiene un grupo **R^9** diferente. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (**I-b1**) en donde **R^9** es -NHC(O)O^t Bu puede convertirse en un segundo compuesto de fórmula (**I-b1**) en donde **R^9** es -NH_2 tras el tratamiento con un ácido (por ejemplo, HCl en 1,4-dioxano).

Esquema 5 representa métodos ilustrativos para preparar compuestos de fórmula (**I-c1**):

Esquema 5



Condiciones ilustrativas: ***a.*** LDA, THF, -78 °C; ***b.*** H_3PO_4, tolueno, reflujo; o TPP, DIAD, THF o TsCI, nBuLi, THF; ***c.*** DIPEA o TEA, EtOH o 1,4-dioxano; ***d.*** BrettPhos Pd G_4, Cs_2CO_3, 1,4-dioxano, 80°C; o $Pd(OAc)_2$, Xantphos, Cs_2CO_3, 1,4-dioxano, 80 °C; ***e.*** Oxono o mCPBA, DCM; ***f.*** NaH o tBuONa o t-amilONa, THF

Con referencia al **Esquema 5**, (4-Cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol se trata con una base (por ejemplo, LDA (por ejemplo, en THF a - 78 °C)), seguido de un compuesto de fórmula (**SV-c1**) para proporcionar un compuesto intermedio que se convierte en un compuesto de fórmula (**SIV-c1**) en condiciones apropiadas (por ejemplo, H_3PO_4 en tolueno bajo reflujo; o TPP y DIAD en THF; o TsCl y nBuLi en THF), en donde $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$, $\mathbf{X^3}$, **b1** y $\mathbf{R^{10}}$ son como se definen para fórmula (**I-c1**); y X es halo (por ejemplo, -Br). Un compuesto de fórmula (**SIV-c1**) se hace reaccionar entonces con $\mathbf{R^1}$-H, en donde $\mathbf{R^1}$ es como se define para la fórmula (**I-c1**) (por ejemplo, $\mathbf{R^1}$ se une al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno), para proporcionar un compuesto de fórmula (**SIII-c1**) en

condiciones apropiadas (por ejemplo, en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina en un solvente apropiado (por ejemplo, EtOH, 1,4-dioxano, o DMF)). Un compuesto de fórmula (**SIII-c1**) se hace reaccionar después con un compuesto que tiene fórmula **R^9**-H, en donde **R^9** es como se define para la fórmula (**I-c1**), para proporcionar un compuesto de fórmula (**SII-c1**) en condiciones apropiadas (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando y/o una base (por ejemplo, $Pd(OAc)_2$, XantPhos, Cs_2CO_3, en 1,4-dioxano a 80 °C; o BrettPhos Pd G4, Cs_2CO_3, en 1,4-dioxano a 80 °C)). Subsecuentemente, el grupo tioéter en el compuesto de fórmula (**SII-c1**) se oxida (por ejemplo, con Oxona o mCPBA). Esto es seguido por el acoplamiento con **R^3**-**Y^2**-OH, en donde **R^3** y **Y^2** son como se definen para la fórmula (**I-c1**), para proporcionar un compuesto de fórmula (**I-c1**).

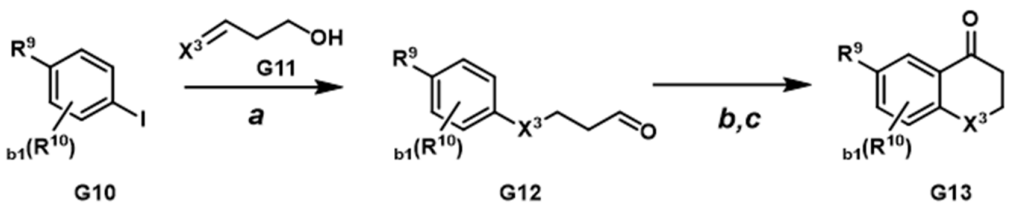
Además, se contemplan variaciones a la secuencia de reacción en el **Esquema 5**. Por ejemplo, para proporcionar ciertos compuestos de fórmula (**I-c1**) en donde **R^9** es halo, la **etapa d** en el **esquema 5** puede omitirse (es decir, los compuestos de fórmula (**SIII-c1**) se hacen reaccionar con **R^3**-**Y^2**-OH en las etapas e y f). Por ejemplo, en la preparación de ciertos compuestos de fórmula (**I-c1**) en donde **R^9** es NH_2, el grupo **R^9** puede protegerse con uno o dos grupos protectores de nitrógeno (por ejemplo, el NH_2 puede protegerse como NBn_2 o NHBoc) durante la secuencia de reacción, por ejemplo, en

la fórmula (**SII-c1**) y R^9-H de la **etapa d**, seguido de las etapas de desprotección apropiadas (por ejemplo, HCl en 1,4-dioxano para el grupo NHBoc; o $Pd(OAc)_2/H_2$ para NBn_2).

Un experto en la técnica comprenderá que el producto final y/o los compuestos intermedios en el **Esquema 5** pueden someterse a transformación(s) de grupo funcional estándar para proporcionar ejemplos de compuestos adicionales de fórmula (**I-c1**). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (**I-c1**) como se proporciona en el **Esquema 5** puede convertirse en un segundo compuesto de fórmula (**I-c1**) que tiene un grupo R^9 diferente. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (**I-c1**) en donde R^9 es -NHC(O)O^{t}Bu puede convertirse en un segundo compuesto de fórmula (**I-c1**) en donde R^9 es -NH_2 tras el tratamiento con un ácido (por ejemplo, HCl en 1,4-dioxano).

Esquema 6 representa un método ilustrativo para sintetizar ciertos compuestos intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**))):

Esquema 6



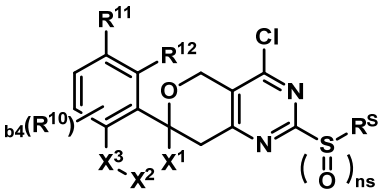
Condiciones ilustrativas: *a.* $Pd(OAc)_2$, LiCI, LiOAc, $Bu_4N^+CI^-$, *b.*$NaCIO_2$, NaH_2PO_4; *c.* $AICI_3$, cloruro de oxalilo, DMF

Con referencia al **esquema 6**, el compuesto **G10** se hace reaccionar con el compuesto **G11** para proporcionar el compuesto **G12** en condiciones apropiadas (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $Pd(OAc)_2$, LiCl, LiOAc, cloruro de tetrabutilammonio), en donde $\mathbf{R^9}$, **b1**, y $\mathbf{R^{10}}$ son como se definen para la fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**II-a1**))) (por ejemplo, $\mathbf{R^9}$ es un halo tal como -Br); y $\mathbf{X^3}$ es CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, o $C(\mathbf{R^L})_2$ en donde $\mathbf{R^L}$ es como se define para la fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**))) (por ejemplo, $\mathbf{X^3}$ es CH_2 o $CH\mathbf{R^L}$). El grupo aldehído en el compuesto **G12** se oxida subsecuentemente (por ejemplo, bajo condiciones de oxidación de Pinnick (por ejemplo, con $NaClO_2$, NaH_2PO_4)). A continuación, el producto oxidado se cicla después para proporcionar el compuesto **G13** (por ejemplo, con $AlCl_3$, cloruro de oxalilo, DMF).

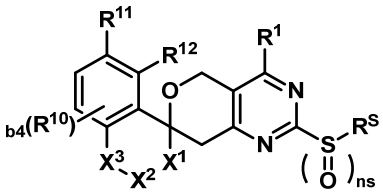
En la presente se proporcionan, además, compuestos útiles, por ejemplo, como intermedios o materiales de partida, en la preparación de compuestos de fórmula (**A**) (por ejemplo, fórmula (**I**) (por ejemplo, fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), (**I-b1**), (**I-b2**), (**I-b3**), (**I-b4**), (**I-b5**), o (**I-c1**)), fórmula (**II**) (por ejemplo, fórmula (**II-a**), (**II-b**), (**II-a1**), (**II-b1**), (**II-a2**), o (**II-b2**)), fórmula (**III**) (por ejemplo, fórmula (**III-1**), o (**III-2**)), fórmula (**IV**) (por ejemplo, fórmula (**IV-a**), (**IV-b**),

(**IV-c**), (**IV-a1**), (**IV-b1**), (**IV-a2**), o (**IV-b2**)), o fórmula (**V**) (por ejemplo, fórmula (**V-a**), o (**V-b**), (**V-a1**), (**V-c**), (**V-d**), (**V-b1**), (**V-a2**), o (**V-b2**)), o fórmula (**VI**) (por ejemplo, fórmula (**VI-a**), (**VI-b**), (**VI-c**), (**VI-d**), o (**VI-e**))), o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

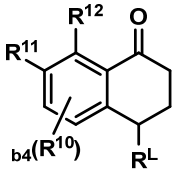
En la presente se proporcionan compuestos de fórmula (**SII-a2**), (**SIV-a2**), (**SV-a2**), (**SVI-a2**) y (**SVII-a2**):



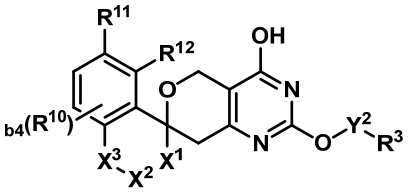
Fórmula (**SIV-a2**)



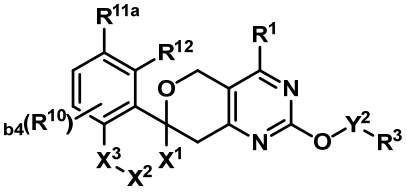
Fórmula (**SII-a2**)



Fórmula (**SVI-a2**)



Fórmula (**SV-a2**)



Fórmula (**SVII-a2**)

o sales de este, en donde:

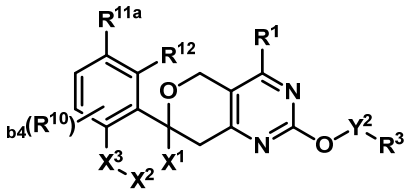
ns es 0, 1, o 2;

$\mathbf{R^S}$ es alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^c}$ y $\mathbf{R^{b1}}$;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en: NH_2, NH**Pg**, y $N(\mathbf{Pg})_2$;

R^{11a} se selecciona del grupo que consiste en: NH**Pg** y $N(\mathbf{Pg})_2$;

cada **Pg** es un grupo protector de nitrógeno seleccionado independientemente;



Fórmula (**SVII-a2**)

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en: halo (por ejemplo, -Br) y CN;

b4 es 0 o 1;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c**;

X^1 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, CH**R^L**, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

X^2 y **X^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CH**R^L**, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de **X^1**, **X^2** y **X^3** del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

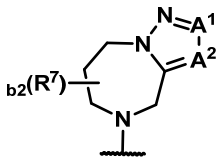
cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) -N**R**^{d}**R**^{e};

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) C(=O)N(**R**^{f})$_2$;

(n) S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) S(O)$_{1-2}$N(**R**^{f})$_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 **R**^{c};

cada **R**^{b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **-(L**^{b}**)**$_b$**-R**^{b1} y **-R**^{b1}, en donde: **b** es 1, 2 o 3;

cada -**L**^{b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -S(O)$_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada **R**^{b1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 **R**^{g};

cada **R**^{c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi

C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), S(O)$_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -NH_2, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_2$-.

En algunas modalidades de fórmula (**SII-a2**), (**SIV-a2**), (**SV-a2**), o (**SVI-a2**), $\mathbf{R^{11}}$ es NH_2.

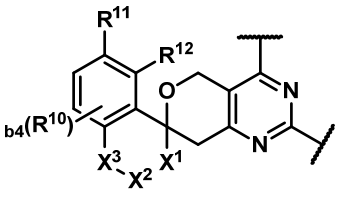
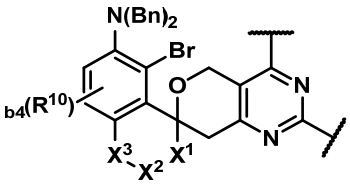
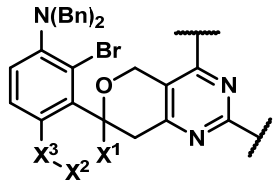
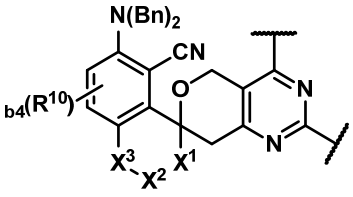
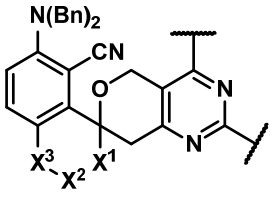
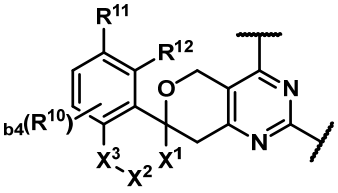
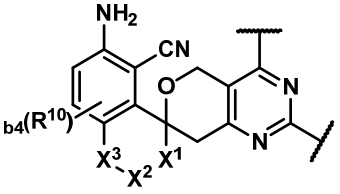
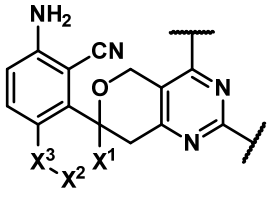
En algunas modalidades de fórmula (**SII-a2**), (**SIV-a2**), (**SV-a2**), o (**SVI-a2**), $\mathbf{R^{11}}$ es NH**Pg** o N(**Pg**)$_2$, en donde cada

Pg es un grupo protector de nitrógeno seleccionado independientemente. Los ejemplos representativos de grupos protectores de nitrógeno incluyen: acetilo (Ac), benzoilo (Bz), bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, pivaloilo, *terc*-butoxicarbonilo (Boc), *terc*-butil acetilo, etiloxicarbonilo, trifluoroacetilo, trifenilmetil (tritilo) y triisopropilsilano. *Ver*: T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective groups en organic chemistry" John Wiley y Sons, 4th Edition, 2006.

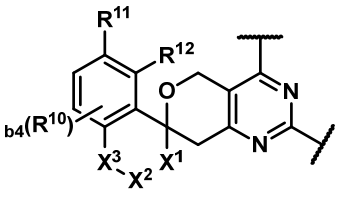
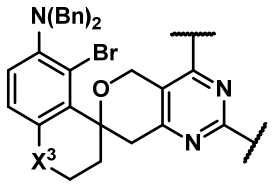
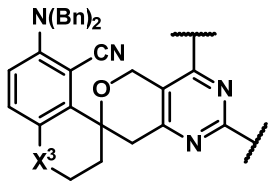
En algunas modalidades de fórmula (**SII-a2**), (**SIV-a2**), (**SV-a2**), o (**SVI-a2**), $\mathbf{R^{11}}$ es $N(Bn)_2$, en donde cada grupo Bn se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^a}$. En algunas modalidades de fórmula (**SII-a2**), (**SIV-a2**), (**SV-a2**), o (**SVI-a2**), $\mathbf{R^{11}}$ es $N(Bn)_2$.

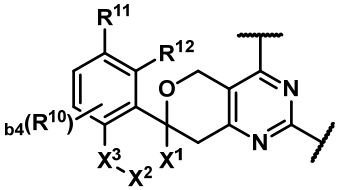
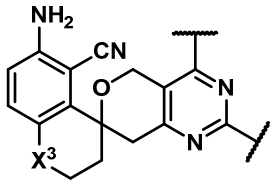
En algunas modalidades de (**SVII-a2**), $\mathbf{R^{11a}}$ es NH**Pg** (por ejemplo, NHBoc). En algunas modalidades de (**SVII-a2**), $\mathbf{R^{11a}}$ es $N(\mathbf{Pg})_2$. En algunas modalidades, $\mathbf{R^{11a}}$ es $N(Bn)_2$, en donde cada grupo Bn se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^a}$. Por ejemplo, $\mathbf{R^{11a}}$ puede ser $N(Bn)_2$.

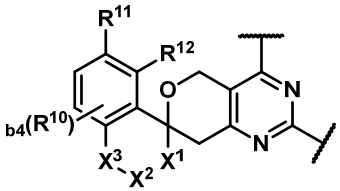
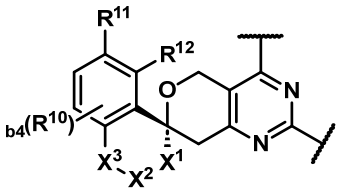
En algunas modalidades de fórmula (**SII-a2**), (**SIV-a2**), (**SV-a2**), (**SVI-a2**), o (**SVII-a2**), $\mathbf{R^{12}}$ es -Br. En algunas modalidades de fórmula (**SII-a2**), (**SIV-a2**), (**SV-a2**), (**SVI-a2**), o (**SVII-a2**), $\mathbf{R^{12}}$ es -CN.

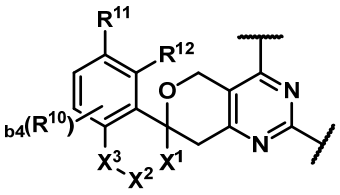
En algunas modalidades de fórmula (**SII-a2**), (**SIV-a2**), o (**SVI-a2**), la porción  es  (por ejemplo, ) o  (por ejemplo, ). En algunas modalidades de fórmula (**SII-a2**), (**SIV-a2**), o (**SVI-a2**), la porción  es  (por ejemplo, ).

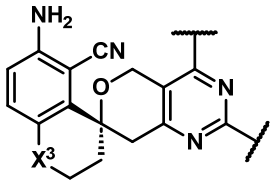
En algunas modalidades de fórmula (**SII-a2**), (**SIV-a2**), (**SVI-a2**), o (**SVII-a2**), $\mathbf{X^1}$ es CH_2; $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o CH_2 (por ejemplo, CHMe o CH_2).

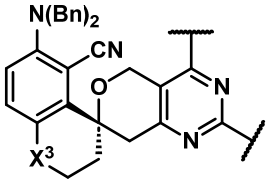
En algunas modalidades de fórmula (**SII-a2**), (**SIV-a2**), o (**SVI-a2**), la porción  es  o  , en donde $\mathbf{X^3}$ es CH_2 o $CH\mathbf{R^L}$. Por ejemplo, $\mathbf{X^3}$ puede ser CH_2. Por ejemplo, $\mathbf{X^3}$ puede ser CHMe.

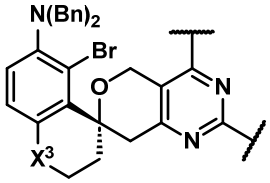
En algunas modalidades de fórmula (**SII-a2**), (**SIV-a2**), o (**SVI-a2**), la porción  es  , en donde $\mathbf{X^3}$ es CH_2 o $CH\mathbf{R^L}$. Por ejemplo, $\mathbf{X^3}$ puede ser CH_2. Por ejemplo, $\mathbf{X^3}$ puede ser CHMe.

En algunas modalidades de fórmula (**SII-a2**), (**SIV-a2**), o (**SVI-a2**), la porción  es  . Por ejemplo, la porción

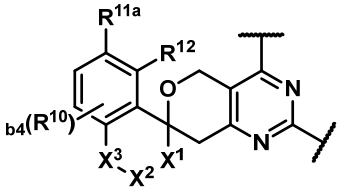


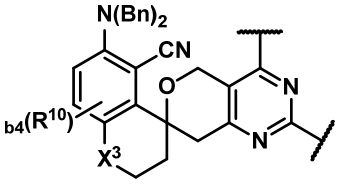
puede ser 

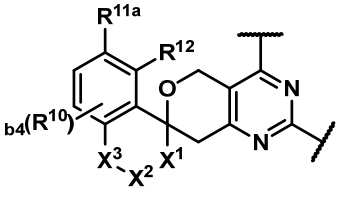
, 

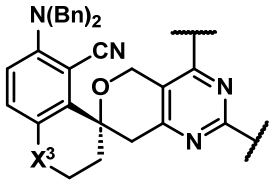
, o 

, en donde **X**^{3} es CH_2 o CHR^L. Por ejemplo, **X**^{3} puede ser CH_2. Por ejemplo, **X**^{3} puede ser CHMe.

En algunas modalidades de fórmula (**SVII-a2**), la porción 

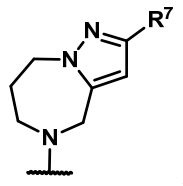
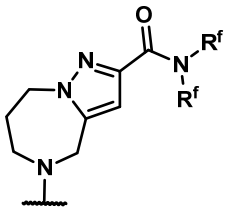
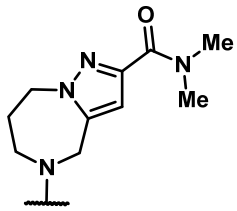
es 

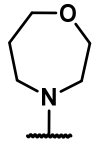
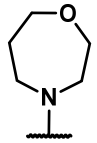
, en donde **X**^{3} es CH_2 o CHR^L. Por ejemplo, la porción 

puede ser 

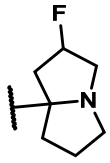
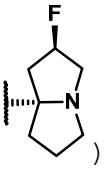
.

En algunas modalidades de fórmula (**SII-a2**) o fórmula (**SIV-a2**), ns es 0. En algunas modalidades de fórmula (**SII-a2**) o fórmula (**SIV-a2**), ns es 1 o 2 (por ejemplo, 2). En algunas modalidades de fórmula (**SII-a2**) o fórmula (**SIV-a2**), R^S es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo)).

En algunas modalidades de fórmula (**SIV-a2**), o (**SVII-a2**), $\mathbf{R^1}$ es  ; y $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$. Por ejemplo, $\mathbf{R^1}$ puede ser  (por ejemplo, ).

En algunas modalidades de fórmula (**SIV-a2**), o (**SVII-a2**), $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 7-10 (por ejemplo, 7) miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, un átomo de oxígeno del anillo y ningún heteroátomo del anillo adicional, en donde el heterociclilo de 7-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$. En algunas modalidades de fórmula (**SIV-a2**), o (**SVII-a2**), $\mathbf{R^1}$ es  sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo (por ejemplo, $\mathbf{R^1}$ es ). En algunas modalidades de fórmula (**SIV-a2**), o (**SVII-a2**), cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con

1-3 $\mathbf{R^c}$, en donde cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

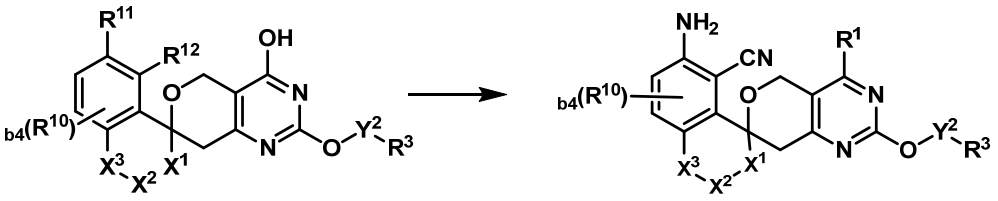
En algunas modalidades de la fórmula (**SVI-a2**), o (**SVII-a2**), $\mathbf{Y^2}$ es CH_2; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$. En algunas modalidades de fórmula (**SVI-a2**), o (**SVII-a2**), $\mathbf{Y^2}$ es CH_2; y $\mathbf{R^3}$ es  (por ejemplo, ).

En algunas modalidades de fórmula (**SV-a2**), $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$. En algunas modalidades, $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo).

En la presente también se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (**II-a**), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el método comprende:

poner en contacto un compuesto de fórmula (**SVI-a2**) con un agente activador de hidroxilo seguido de un compuesto de fórmula $\mathbf{R^1}$-H,

para proporcionar un compuesto de fórmula (**II-a**), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (SVI-a2) **Fórmula (II-a)**

en donde:

R^{11} es NH_2;

R^{12} es CN;

b4 es 0 o 1;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c**;

X^1 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, CHR^L, $C(R^L)_2$, y O;

X^2 y **X^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CHR^L, $C(R^L)_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de **X^1**, **X^2** y **X^3** del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

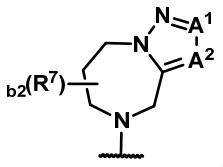
cada **R^L** se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c**; o

un par de **R^L** en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y $C\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) -N$\mathbf{R^dR^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, $-S(O)_{0-2}-$, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^dR^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

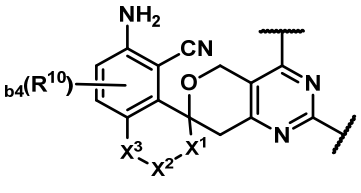
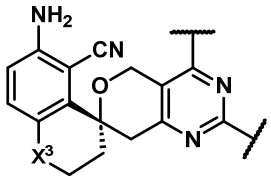
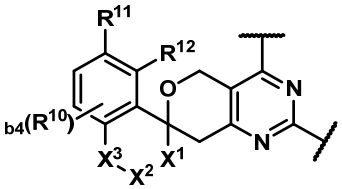
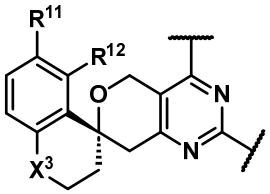
cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

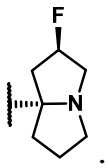
cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

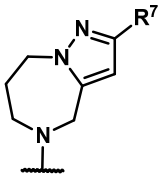
Los ejemplos de grupos activadores de hidroxilo incluyen reactivos de acoplamiento peptídico, tales como AOP, BOP, PyBOP, PyAOP, HBTU, HATU, HCTU, HBPyU, HAPyU, TFFH, TBTU, BTFFH, EDC-HCl, PyBrop, DPPA, BOP-Cl, DCC, DIC, DEPC, EEDQ, IIDQ, CIP, PfTU, PfPU, BroP y CDI. En algunas modalidades, el método comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (**SVI-a2**) con PyBOP seguido de un compuesto de fórmula $\mathbf{R^1}$-H.

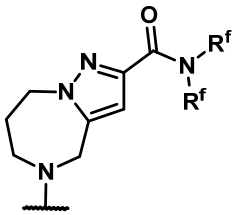
En algunas modalidades del método, **b4** es 0.

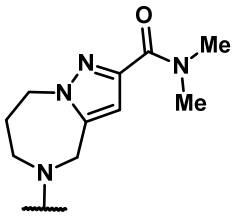
En algunas modalidades del método, $\mathbf{X^1}$ es CH_2; $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o CH_2 (por ejemplo, CHMe o CH_2). En algunas modalidades del método, la porción  de fórmula (**II-a**) es  , en donde $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o CH_2 (por ejemplo, CH_2). En algunas modalidades del método, la porción  de fórmula (**SVI-a2**) es  , en donde $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o CH_2 (por ejemplo, CH_2).

En algunas modalidades del método, $\mathbf{Y^2}$ es CH_2; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$. Por ejemplo, $\mathbf{R^3}$ puede ser  .

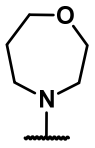
En algunas modalidades del método, $\mathbf{R^1}$ es

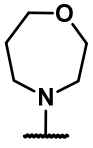


; y $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$. Por ejemplo, $\mathbf{R^1}$ puede ser 

(por ejemplo, 

).

En algunas modalidades del método, $\mathbf{R^1}$ es 

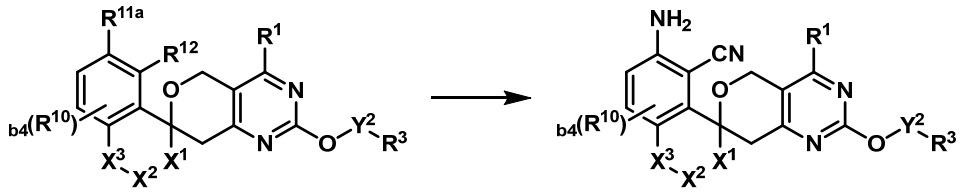
sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo (por ejemplo, $\mathbf{R^1}$ es 

).

En la presente también se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (**II-a**), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el método comprende:

eliminar el/los grupo(s) protectores de nitrógeno presentes en $\mathbf{R^{11a}}$ del compuesto de fórmula (**SVII-**

a2), para proporcionar un compuesto de fórmula (**II-a**), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (SVI-a2) **Fórmula (II-a)**

en donde:

$\mathbf{R^{11a}}$ es NH**Pg** o $N(\mathbf{Pg})_2$, en donde cada **Pg** es un grupo protector de nitrógeno seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^{12}}$ es CN;

b4 es 0 o 1;

$\mathbf{R^{10}}$ se selecciona del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

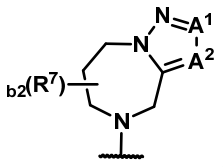
cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) -N**R**^{d}**R**^{e};

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) C(=O)N(**R**^{f})$_2$;

(n) S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) S(O)$_{1-2}$N(**R**^{f})$_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 **R**^{c};

cada **R**^{b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **-(L**^{b}**)**$_b$**-R**^{b1} y **-R**^{b1}, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -**L**^{b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -S(O)$_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada **R**^{b1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 **R**^{g};

cada **R**^{c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi

C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), S(O)$_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

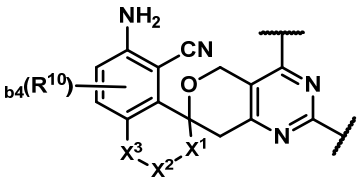
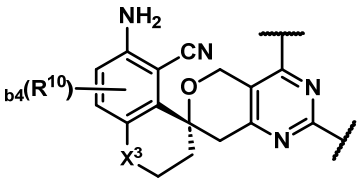
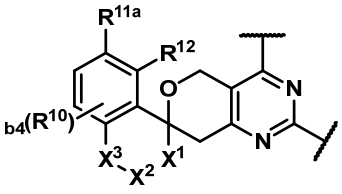
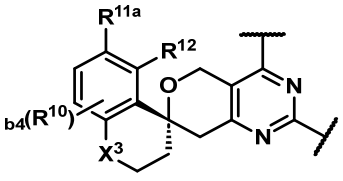
cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -NH_2, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_2$-.

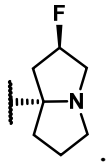
En algunas modalidades del método, $\mathbf{R^{11a}}$ es N(Bn)$_2$; y eliminar los grupos protectores de nitrógeno presentes en $\mathbf{R^{11a}}$ del compuesto de fórmula (**SVII-a2**) comprende someter el compuesto de fórmula (**SVII-a2**) a hidrogenólisis (por

ejemplo, con $Pd(OH)_2$ bajo atmósfera de hidrógeno), para eliminar de esta manera los grupos protectores de Bn.

En algunas modalidades del método, **b4** es 0.

En algunas modalidades del método, $\mathbf{X^1}$ es CH_2; $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o CH_2 (por ejemplo, CHMe o CH_2). En algunas modalidades del método, la porción  de fórmula (**II-a**) es  , en donde $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o CH_2 (por ejemplo, CH_2). En algunas modalidades del método, la porción  de fórmula (**SVII-a2**) es  , en donde $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o CH_2 (por ejemplo, CH_2).

En algunas modalidades del método, $\mathbf{Y^2}$ es CH_2; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y

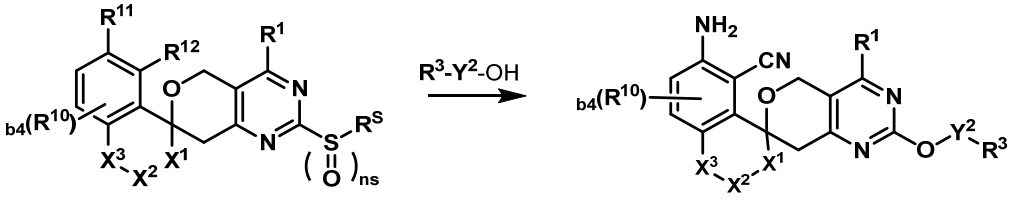
nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 **R^a**. Por ejemplo, **R^3** puede ser  .

En la presente también se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (**II-a**), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el método comprende:

(**i**) poner en contacto un compuesto de fórmula (**SIV-a2**) con un compuesto de fórmula **R^3**-**Y^2**-OH; y

(**ii**) opcionalmente eliminar el/los grupo(s) de protección de nitrógeno presentes en el producto de la etapa (**i**),

para proporcionar un compuesto de fórmula (**II-a**):



Fórmula (SVI-a2) **Fórmula (II-a)**

en donde:

ns es 1; o 2

$\mathbf{R^S}$ es alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^c}$ y $\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{R^{11}}$ es NH_2, NH**Pg** o $N(\mathbf{Pg})_2$, en donde cada **Pg** es un grupo protector de nitrógeno seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^{12}}$ es CN;

b4 es 0 o 1;

$\mathbf{R^{10}}$ se selecciona del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

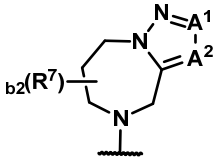
un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo

que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

(n) S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -$\mathbf{(L^b)_b}$-$\mathbf{R^{b1}}$ y -$\mathbf{R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -S(O)$_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10

miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_2$-.

En algunas modalidades, el método comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (**SIV-a2**) con un compuesto de fórmula $\mathbf{R^3}$-$\mathbf{Y^2}$-OH en presencia de una base (por ejemplo, NaH). En algunas modalidades, el método comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (**SIV-a2**) con un compuesto de fórmula $\mathbf{R^3}$-$\mathbf{Y^2}$-OH en presencia de una base (por ejemplo, NaH) y en presencia de un solvente aprótico polar (por ejemplo, THF).

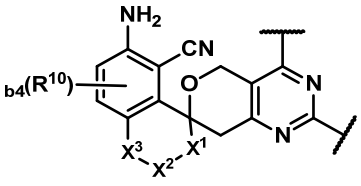
En algunas modalidades del método, $\mathbf{R^{11}}$ es NH_2. En algunas modalidades del método, $\mathbf{R^{11}}$ es N(**Pg**)$_2$. Por ejemplo, $\mathbf{R^{11}}$ puede ser N(Bn)$_2$.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^{11}}$ es N(Bn)$_2$; y el método comprende eliminar los grupos protectores de bencilo presentes en el producto de la etapa (i), por ejemplo, mediante hidrogenólisis (por ejemplo, con $Pd(OH)_2$ bajo atmósfera de hidrógeno).

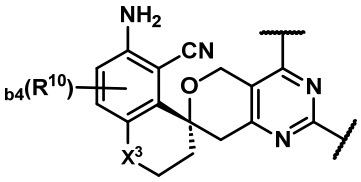
En algunas modalidades del método, **ns** es 2; y $\mathbf{R^S}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo).

En algunas modalidades del método, **b4** es 0.

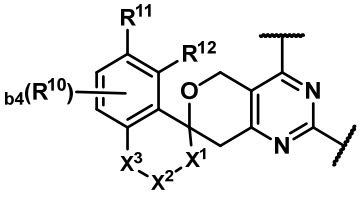
En algunas modalidades del método, $\mathbf{X^1}$ es CH_2; $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o CH_2 (por ejemplo, CHMe o CH_2). En algunas modalidades del método, la porción



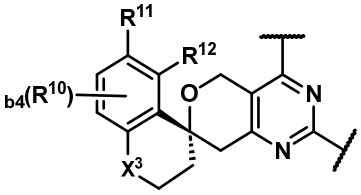
de fórmula (**II-a**) es



, en donde $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o CH_2 (por ejemplo, CH_2). En algunas modalidades del método, la porción

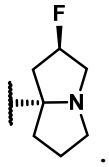


de fórmula (**SIV-a2**) es



, en donde $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o CH_2 (por ejemplo, CH_2).

En algunas modalidades del método, $\mathbf{Y^2}$ es CH_2; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$. Por ejemplo, $\mathbf{R^3}$ puede ser

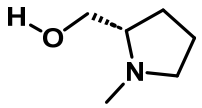
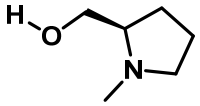


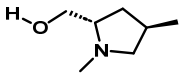
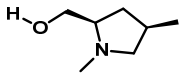
.

Ejemplos

En algunos de los ejemplos descritos en la presente, uno o más compuestos en una secuencia de reacción química descrita (por ejemplo, materiales de partida, compuesto intermedios, o productos) se representan estructuralmente con notación(es) estereoquímicas mejoradas en uno o más centro(s) estereogénico(s) definidos. Los ejemplos de tales notaciones incluyen *or1*, *or2*, *&1*, *&2*, y similares. En algunos de tales ejemplos, en el nombre químico del mismo compuesto, a cada uno de tales centro(s) estereogénicos definidos se le asigna una configuración provisional (por ejemplo, (*R*)- o (*S*)-) mostrada por la representación en cuña/guión de su fórmula estructural. Sin embargo, debe entenderse que el/los centro(s) estereogénicos definidos tienen configuraciones consistentes con la(s) notación(es) estereoquímicas mejoradas, como se describió en la presente, en base, por ejemplo, a las convenciones explicadas más abajo. Para evitar dudas, los nombres químicos de estos compuestos, que tienen una o más notación(es) estereoquímicas mejoradas, adoptan las siguientes convenciones:

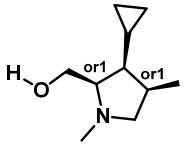
Cuando el nombre químico de un compuesto que tiene solo un centro estereogénico contiene el prefijo "*rel*", el centro estereogénico se resuelve, pero su configuración absoluta es (*R*), o (*S*), de esta manera corresponde a una *or1* notación estereoquímica mejorada en el centro

estereogénico correspondiente en su fórmula estructural. Por ejemplo, el nombre químico *rel*-(*R*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol representa un estereoisómero seleccionado del grupo que consiste en:  y  .

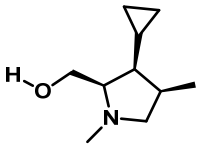
Cuando un centro estereogénico es marcado con un asterisco ("*") en el nombre químico de un compuesto que tiene más de un centro estereogénico (por ejemplo, cuando un centro estereogénico se denota como (*R**)), el centro estereogénico marcado con el asterisco se resuelve, pero su configuración absoluta es (*R*), o (*S*), de esta manera correspondiente a una *or1* notación estereoquímica mejorada en el centro estereogénico correspondiente en su fórmula estructural. Por ejemplo, el nombre químico ((2*R**,4*R*)-1,4-dimetilpirrolidin-2-il)metanol representa un estereoisómero seleccionado del grupo que consiste en:  y  .

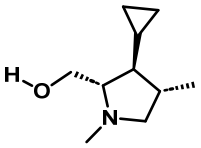
Cuando el nombre químico de un compuesto contiene dos centros estereogénicos marcados con asteriscos, estos dos centros estereogénicos pueden tener configuraciones (*R*), o (*S*), ya sea concertadamente o independientemente de conformidad con las notaciones de la *orx* (por ejemplo, *or1* u *or2*) en su fórmula estructural en la Tabla C1.

Cuando dos centros estereogénicos son marcados como *or1* y *or1* en una estructura del compuesto, y son marcados con asteriscos en el nombre químico, entonces la

estereoquímica relativa entre los dos centros estereogénicos (por ejemplo, *sin* o *antirelación*) es como se representa por el nombre, pero las configuraciones absolutas de los dos centros estereogénicos pueden variar concertadamente (por ejemplo, un compuesto designado (*R**,*R**) es un estereoisómero seleccionado de (*R*,*R*) y (*S*,*S*); para evitar dudas, el compuesto designado (*R**,*R**) no tiene configuraciones (*S*,*R*), o (*R*,*S*) a través de estos centros estereogénicos). Por ejemplo, el nombre químico de 

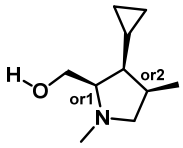
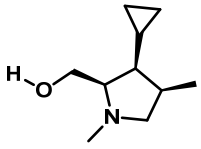
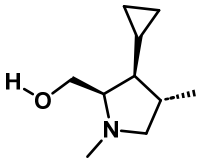
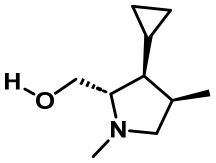
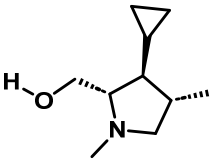
es ((2*R**,3*S*,4*R**)-3-ciclopropil-1,4-dimetilpirrolidin-2-il)metanol. Este nombre, tomado junto con la fórmula estructural, representa un estereoisómero seleccionado del grupo que consiste en:



y 

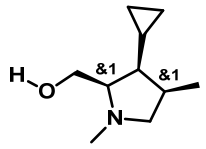
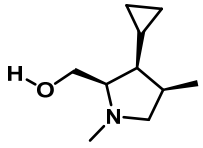
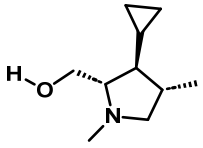
.

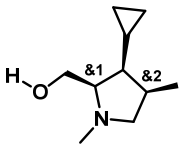
Cuando dos centros estereogénicos son marcados como *or1* y *o2* en una estructura del compuesto, y son marcados con asteriscos en el nombre químico, entonces la configuración de los dos centros estereogénicos puede variar independientemente (por ejemplo, un compuesto designado (*R**,*R**) es un estereoisómero seleccionado de (*R*,*R*), (*S*,*S*), (*R*,*S*) y (*S*,*R*)). Por ejemplo, el nombre químico

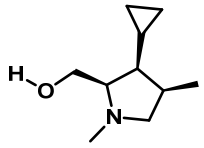
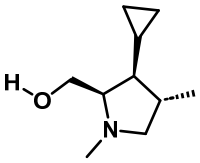
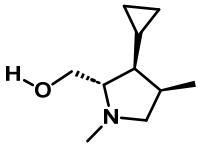
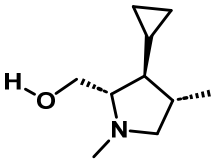
de  es ((2*R**,3*S*,4*R**)-3-ciclopropil-1,4-dimetilpirrolidin-2-il)metanol. Este nombre, tomado junto con la fórmula estructural, representa un estereoisómero seleccionado del grupo que consiste en:  ,  ,  y  .

Cuando el nombre químico de un compuesto contiene dos centros estereogénicos denominados "*RS*" y/o "*SR*", se proporciona una mezcla de estereoisómeros en donde entre los estereoisómeros constituyentes estos dos centros estereogénicos difieren ya sea concertadamente o independientemente, de conformidad con las notaciones *&x* (por ejemplo, *&1* o *&2*) en la **Tabla C1** para el compuesto correspondiente.

Cuando dos centros estereogénicos definidos se etiquetan como *&1* y *&1* en una estructura química, y se denominan "*RS*" y/o "*SR*" en el nombre químico correspondiente, entonces se proporciona una mezcla de dos estereoisómeros, en donde cada estereoisómero constituyente tiene la estereoquímica relativa entre estos dos centros estereogénicos (por ejemplo, *sin* o *antirelación*) como se

representa por la fórmula estructural y por el nombre. Como ejemplo, un nombre químico designado (*RS*,*SR*) representa una mezcla de estereoisómeros (*R*,*S*) y (*S*,*R*), y esta mezcla no incluye estereoisómeros (*R*,*R*), o (*S*,*S*). Como un segundo ejemplo, un nombre químico designado (*SR*,*SR*) representa una mezcla de estereoisómeros (*S*,*S*) y (*R*,*R*), y esta mezcla no incluye estereoisómeros (*R*,*S*), o (*S*,*R*). Por ejemplo, el nombre químico de  es ((2*RS*,3*S*,4*RS*)-3-ciclopropil-1,4-dimetilpirrolidin-2-il)metanol. Este nombre, tomado junto con la fórmula estructural, representa una mezcla de dos estereoisómeros:  y  .

Cuando dos centros estereogénicos definidos son marcados como *&1* y *&2* en una estructura química, y se denominan "*RS*" y/o "*SR*" en el nombre químico correspondiente, entonces se proporciona una mezcla de cuatro estereoisómeros, cada uno de los cuales difiere en configuración en uno o ambos de estos dos centros estereogénicos (por ejemplo, un nombre químico designado (*RS*,*SR*) representa una mezcla de estereoisómeros (*R*,*S*), (*S*,*R*), (*R*,*R*) y (*S*,*S*)). Por ejemplo, el nombre químico de  es ((2*RS*,3*S*,4*RS*)-3-

ciclopropil-1,4-dimetilpirrolidin-2-il)metanol. Este nombre, tomado junto con la fórmula estructural, representa una mezcla de cuatro estereoisómeros:  ,  ,  y  .

Métodos analíticos generales:

Método A: Columna de preparación VanGuard CSH C18, 1,7 µm, 2,1 × 5 mm, precorrida: 1 ml/min durante 0,7 minutos. Columna: Acquity UPLC, CSH C18, 1,7 µm, 2,1 × 30 mm, régimen de flujo: 0,9 ml/min, 5 a 100 % MeCN/H_2O (+ ácido fórmico 0,1 %) durante 3 minutos.

Método B: Columna de preparación VanGuard CSH C18, 1,7 µm, 2,1 × 5 mm, precorrida: 1 ml/min durante 0,7 minutos. Columna: Acquity UPLC, CSH C18, 1,7 µm, 2,1 × 30 mm, régimen de flujo: 0,9 ml/min, 5 a 100 % MeCN/H_2O (+ 10 mM bicarbonato de amonio) durante 3 minutos.

Método C: Acquity UPLC, CSH C18, 1,7 µm, 2,1 × 30 mm, fase móvil A: ácido fórmico 0,1 % en H_2O; fase móvil B: ácido fórmico 0,1 % en MeCN (v/v); gradiente: 95 % de H_2O/5 % MeCN lineal a 5 % de H_2O/95 % MeCN en 2,0 minutos, mantener a 5 % de H_2O/95 % MeCN a 2,50 minutos. Después 5 %

de H_2O/95 % MeCN lineal a 95 % de H_2O/5 % MeCN en 0,5 minutos. Régimen de flujo: 0,6 ml/min.

Método D: Acquity UPLC, CSH C18, 1,7 µm, 2,1 × 30 mm, fase móvil A: hidróxido de amonio 0,1 % en H_2O; fase móvil B: hidróxido de amonio 0,1 % en MeCN (v/v); gradiente: 95 % de H_2O/5 % MeCN lineal a 5 % de H_2O/95 % MeCN en 2,0 minutos, mantener a 5 % de H_2O/95 % MeCN a 2,50 minutos. Después 5 % de H_2O/95 % MeCN lineal a 95 % de H_2O/5 % MeCN en 0,5 minutos. Régimen de flujo: 0,6 ml/min.

Método E: Acquity UPLC, CSH C18, 1,7 µm, 2,1 × 30 mm, fase móvil A: ácido fórmico 0,1 % en H_2O; fase móvil B: ácido fórmico 0,1 % en MeCN (v/v); gradiente: 95 % de H_2O/5 % MeCN lineal a 5 % de H_2O/95 % MeCN en 4,0 minutos, mantener a 5 % de H_2O/95 % MeCN a 4,50 minutos. Después 5 % de H_2O/95 % MeCN lineal a 95 % de H_2O/5 % MeCN en 0,5 minutos. Régimen de flujo: 0,6 ml/min.

Método F: Poroshell SB-C18, 4,6 × 150 mm, fase móvil A: TFA 0,1 % en H_2O (v/v), fase móvil B: TFA 0,1 % en MeCN (v/v), gradiente: Fase móvil B 30-95 % durante 15 minutos.

Método G: Chiralpak IB-U (3,0 × 100 mm, 1,6 mM, P/N 81U83)

Método H: Kinetex® EVO C18 2,1 × 30 mm 5 µm, fase móvil A: TFA 0,0375 % en H_2O (v/v), fase móvil B: TFA 0,01875 % en MeCN (v/v), gradiente: 95 % de H_2O/5 % MeCN lineal a 5 % de H_2O/95 % MeCN en 0,6 minutos, mantener a

5 % de H_2O/95 % MeCN a 0,78 minutos. Régimen de flujo: 2,0 ml/min. Después 5 % de H_2O/95 % MeCN lineal a 95 % de H_2O/5 % MeCN en 0,02 minutos. Régimen de flujo: 2,0 ml/min.

Método I: Columna de preparación VanGuard CSH C18, 1,7 µm, 3,0 × 50 mm, precorrida: 0,65 ml/min durante 2,5 minutos. Columna: Acquity UPLC, CSH C18, 1,7 µm, 2,1 × 75 mm, régimen de flujo: 0,6 ml/min, 5 a 100 % de MeCN/H_2O (+ bicarbonato de amonio 10 mM) durante 7,5 minutos.

Método J: Columna: Chiralcel OD-3R (2,1 × 100 mm, 3 µm, P/N 14893); fase móvil A = hidróxido de amonio 0,1 % v/v en H_2O, hidróxido de amonio 0,1 % v/v en MeCN; gradiente: 95 % de H_2O/5 % MeCN lineal a 5 % de H_2O/95 % MeCN en 8,0 minutos, mantener a 5 % de H_2O/95 % MeCN a 9,00 minutos. Después 5 % de H_2O/95 % MeCN lineal a 95 % de H_2O/5 % MeCN en 1,0 minuto.

Método K: Acquity UPLC, CSH C18, 1,7 µm, 2,1 x 30 mm, Fase móvil A: TFA n 0,1 %H2O; Fase móvil B: ácido fórmico 0,1 % en MeCN (v/v); gradiente: 95 % de H2O/5 % MeCN lineal a 5 % de H2O/95 % MeCN en 4,0 minutos, mantener a 5 % de H2O/95 % MeCN a 4,50 minutos. Después 5 % de H2O/95 % MeCN lineal a 95 % de H2O/5 % MeCN en 0,5 minutos. Régimen de flujo: 0,6 ml/min.

Tabla de Abreviaturas:

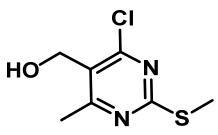
Abreviatura	Definición
Ac	Acilo

Bn	Bencilo
Boc	*terc*-butoxicarbonilo
BrettPhos	2-(Diciclohexilfosfina)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil
BrettPhos Pd G4	(SP-4-3)-[Diciclohexil[3,6-dimetoxi-2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina-~P](metanosulfonato-κO)[2'-(metilamino-κN)[1,1'-bifenil]-2-il-κC]
BSA	Albúmina de suero bovino
Bz	Benzoilo
Cbz	Benciloxicarbonilo
CSH	Superficie cargada híbrida
Da	Daltons
DBU	1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno
DCM	Diclororometano
DEA	Dietilamina
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTT	Ditiotreitol
ee	Exceso enantiomérico
equiv	equivalentes
ESI	Ionización por electrospray
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
GDP	Difosfato de guanosina
GMPPNP	5'-Guanil imidodifosfato
GTP	Trifosfato de guanosina
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanesulfónico
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
LCMS	Espectroscopía de masas por cromatografía líquida
LDA	Diisopropilamida de litio
m/z	Masa para carga
*m*CPBA	Ácido *meta*-cloroperoxibenzoico
MeCN	Acetonitrilo
MeOD	Metanol deuterado (CD_3OD)
MeOH	Metanol
nBuLi	*n* -Butil litio
RMN	Resonancia magnética nuclear

$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II)
Pd_2dba_3	Tris(dibencildenacetona)dipaladio(0)
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio (II)
PDA	Serie de fotodiodos
psi	Libras por pulgada cuadrada
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxytripirrolidinophosphonium hexafluorofosfato
RU	Unidades de resonancia
SFC	Cromatografía de fluidos supercrítica
S_NAr	Sustitución aromática nucleófila
SOS1	Son of sevenless homólogo 1
tBuXPhos	2-Di-*terc*-butilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenil
TCEP	Tris (2-carboxietilo)fosfina
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TPP	Trifenilfosfina
t_R o T_R	Tiempo de retención
TR-FRET	Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo
Tritilo	Trifenilmetilo
TsCl	Cloruro de *p*-toluenosulfonilo
UPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
% en peso	Por ciento por peso
XantPhos	(9,9-Dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano)

Ejemplo P. Síntesis de Compuestos Intermedios

Compuesto intermedio 1: (4-Cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol

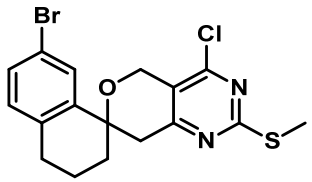


A etil 4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato (535 g, 2,17 mol) en tolueno (1,5 l) y THF (1,5 l) a -14 °C se añadió DIBAL-H (4 l de 1,03 M en THF y 666 g de 25 % en peso en tolueno, 5,29 mol) durante 66 minutos. La mezcla se calentó gradualmente hasta 20 °C y se mantuvo durante 2 horas y después se añadió al tartrato de sodio de potasio tetrahidratado (4,5 kg, 15,9 mol) en agua (9 l) a 2 °C durante 15 minutos. La evolución del gas y la exotérmica continuaron después de completar la transferencia con una temperatura interna máxima de 31 °C. Se añadió acetato de etilo (3,25 l) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (4 l). Las capas acuosas se extrajeron secuencialmente con acetato de etilo (3,25 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se filtraron a través de una almohadilla de Magnesol (380 g), se lavaron con acetato de etilo (1,5 l). El filtrado se concentró hasta un sólido y después se trituró en acetato de etilo (800 ml) a 45-50 °C, se diluyó con n-heptano (2,4 l) durante 20 minutos y se enfrió a temperatura ambiente durante toda la noche. La suspensión se filtró y se lavó con n-heptano, y los sólidos se secaron al vacío para proporcionar (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (328 g, 1,60 mol) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,80 (d, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,90 (t, 1H).

t_R = 4,84 minutos (Método F).

Compuesto intermedio 2: 7-Bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]



Etapa 1: 7-Bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol

A la diisopropilamina (355 ml, 2,53 mol) en THF (3,5 l) a -28 °C se añadió nBuLi en hexanos (1 l, 2,5 M, 2,5 mol) durante 24 minutos. La mezcla se mantuvo a -16 a -26 °C durante 10 minutos y después se enfrió a -71 °C. (4-Cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (255 g, 1,25 mol) en THF (1,4 l) se añadió durante 45 minutos, se enjuaga con THF (100 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -66 °C. La mezcla se agitó durante una hora a -70 °C, y después se añadió 7-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (280 g, 1,24 mol) en THF (1 l) durante 37 minutos, se mantiene la temperatura por debajo de -70 °C. La mezcla se calentó hasta 2 °C durante dos horas y después se inactivó con cloruro de amonio (500 g) en agua (1,75 l). Las capas se separaron,

y la capa orgánica se lavó con salmuera (1,5 l). Las capas acuosas se extrajeron secuencialmente con acetato de etilo (1 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y después se evaporaron hasta obtener un residuo gomoso. Se añadió diclorometano (700 ml), y la mezcla se reconcentró hasta obtener un sólido. El sólido se trituró en diclorometano (2 l) a 35 °C durante 20 minutos, se enfrió a 15 °C durante 30 minutos, se filtró y se lavó con diclorometano (400 ml). Los sólidos se secaron al vacío a 35 °C para proporcionar 7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol (360 g, 0,84 mol) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,40-3,25 (m, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,15-1,85 (m, 3H), 1,75-1,65 (m, 1H).

t_R = 10,491 minutos (Método F).

Etapa 2: 7-Bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

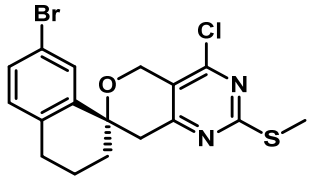
7-Bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (200 g, 465 mmol) se suspendió en tolueno (1 l, 5 vol). Se añadió ácido fosfórico (86 % en

peso, 35 ml, 512 mmol) antes de calentar la reacción a reflujo durante 27 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente antes de ajustar el pH de 1 a 7 mediante el uso de NaOH 4 N (150 ml, 600 mmol). La mezcla de reacción se diluyó después con acetato de etilo (500 ml, 2,5 vol) y agua (500 ml, 2,5 vol). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó además con salmuera (500 ml, 2,5 vol). Las fases acuosas se extrajeron secuencialmente con acetato de etilo (500 ml, 2,5 vol). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta obtener un aceite de color naranja puro. El producto crudo se disolvió en EtOAc (140 ml, 1 vol) a 50 °C. Se añadió hexano (450 ml, 3 vol) a la solución durante 5 minutos, y los cristales resultantes se filtraron y lavaron con EtOAc/hexano (1:4, 100 ml). Este proceso se repitió tres veces para proporcionar 7-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (113 g, 274 mmol) como un sólido blanquecino.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,80 (q, 2H), 3,15 (q, 2H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,07-1,92 (m, 3H), 1,85-1,70 (m, 1H).

t_R = 13,149 minutos (Método F).

Compuesto intermedio 2a: *(S)*-7-Bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]



Los enantiómeros de 7-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (5,0 g) se separaron por SFC quiral (Chiralpak IB-N 21 mm ID × 250 mm, 5 µm (número de serie IBS5MJ-BV001; MeOH, 40 %, contrapresión = 120 psi).

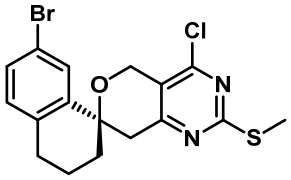
El primer pico de elución se aisló como **compuesto intermedio 2a** (1,85 g).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 413,0, t_R = 4,00 minutos (Método E)

HPLC quiral: t_R = 4,78 minutos. (Método G; MeOH de gradiente 5-40 % durante 10 minutos)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,70 (q, 2H), 3,17 – 2,85 (m, 2H), 2,82 – 2,61 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,99 – 1,79 (m, 3H), 1,78 – 1,62 (m, 1H).

Compuesto intermedio 2b: *(R)*-7-Bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]



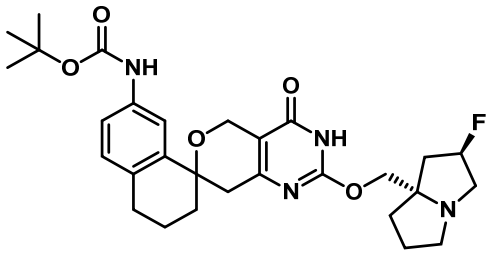
El segundo pico de elución se aisló como **Compuesto intermedio 2b** (2,05 g).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 413,0, t_R = 4,00 minutos (Método E)

HPLC quiral: t_R = 6,12 minutos. (Método G; MeOH de gradiente 5-40 % durante 10 minutos)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,92 – 4,63 (m, 2H), 3,26 – 2,94 (m, 2H), 2,90 – 2,72 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,09 – 1,86 (m, 3H), 1,82 – 1,67 (m, 1H).

Compuesto intermedio 3: (2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-oxo-3,3',4,4',5',8'-hexahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo



Etapa 1: 4'-(Benciloxi)-7-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

Se añadió fenilmetanol (367 µl, 1,5 *equiv.*, 3,53 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (188 mg, 60 % en peso, 2 *equiv.*, 4,71 mmol) en THF (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos hasta que cesó la evolución del gas. Se añadió gota a gota una solución de7-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (970 mg, 1 *equiv.*, 2,36 mmol) en THF (6 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta obtener un sólido que se trituró con etanol (60 ml) (sonicación fue usado para romper el material). El sólido se separó por filtración, se lavó con etanol (10 ml), y se secó para producir 4'-(benciloxi)-7-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (1,05 g, 2,17 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 485,1, t_R = 2,24 minutos (Método A)

Etapa 2: (4'-(benciloxi)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Una suspensión de 4'-(benciloxi)-7-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (2,75 g, 1 *equiv.*, 5,69 mmol), carbonato de cesio (5,56 g, 3 *equiv.*, 17,1 mmol) y carbamato de terc-butilo (2,00 g, 3 *equiv.*, 17,1 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se desgasificó con nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 minutos. BretPhos Pd G4 (524 mg, 0,1 equiv., 0,57 mmol) se añadió, y el nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla a temperatura ambiente por otros 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, se concentró hasta un residuo y se purificó mediante cromatografía rápida (sílice, cartucho de 120 g de siliciclo, carga sólida, gradiente de EtOAc en DCM) para proporcionar (4'-(benciloxi)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (1,91 g).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 520,3, t_R = 2,14 minutos (Método A)

Etapa 3: (4'-(benciloxi)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio (199 mg, 0,16 *equiv.*, 0,59 mmol) y tungstato de sodio dihidrato (121 mg, 0,1 *equiv.*, 0,37 mmol)se añadieron a una solución de (4'-(benciloxi)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (1,90 g, 1 *equiv.*, 3,66 mmol) en EtOAc (70 ml), y la temperatura se elevó hasta 40 °C. El peróxido de hidrógeno (2,61 ml, 30 % en peso, 7 *equiv.*, 25,6 mmol) se añadió gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó durante 100 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Después de que el material se concentró hasta la sequedad, se añadió DCM (20 ml), y el material resultante se concentró hasta la sequedad nuevamente para producir (4'-(benciloxi)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (2,09 g).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 552,2, t_R = 1,86 minutos (Método A)

<u>Etapa 4: (4'-(benciloxi)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo</u>

Se añadió hidruro de sodio (359 mg, 60 % en peso, 2,5 *equiv.*, 8,97 mmol) a una solución de ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (1,43 g, 2,5 *equiv.*, 8,97 mmol)en THF anhidro (20 ml). Esta solución se agitó durante 2 minutos hasta que cesó la evolución del gas, y después se añadió una solución de(4'-(benciloxi)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (2,04 g, 1 *equiv.*, 3,59 mmol)en THF anhidro (20 ml) durante 1 minuto. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se añadieron agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM:MeOH 9:1 (3 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía rápida (sílice, cartucho de siliciclo de 120 g, gradiente de DCM:MeOH:NH_4OH 85:13,5:1,5 en DCM) para producir (4'-(benciloxi)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)-metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo(1,9 g).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 631,5, t_R = 1,43 minutos (Método A)

<u>Etapa 5: (2'-(((*2R,7aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4'-oxo-3,3',4,4',5',8'-hexahidro-2*H*-</u>

espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-7-il)carbamato de terc-butilo

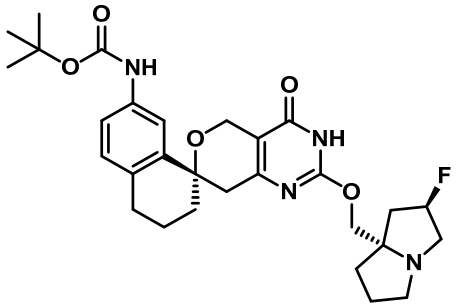
A una solución de (4'-(benciloxi)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (1,50 g, 1 *equiv*, 2,14 mmol) en metanol (60 ml) se añadió Pd/C (114 mg, 10 % en peso, 0,05 *equiv*, 0,11 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno, y después el hidrógeno se burbujeó a través de la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se purgó con nitrógeno. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml), y se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtro de jeringa se lavó con DCM (3 × 10 ml). El líquido combinado se concentró hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía rápida (sílice, gradiente de DCM:MeOH:NH_4OH 85:13,5:1,5 en DCM) para producir (2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-oxo-3,3',4,4',5',8'-hexahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (1,13 g).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 541,3, t_R = 1,04 minutos (Método A)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,29 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,26 (d,

1H), 4,37-4,24 (m, 2H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,12-2,95 (m, 3H), 2,82-2,55 (m, 5H), 2,09-1,64 (m, 10H), 1,43 (s 9H).

Compuesto intermedio 4: ((*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-oxo-3,3',4,4',5',8'-hexahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo



Etapa 1: (*S*)-4'-(benciloxi)-7-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

Se añadió fenilmetanol (1,05 ml, 1,5 *equiv.*, 10,1 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (540 mg, dispersión del 60 % en peso en aceite mineral, 2 *equiv.*, 13,5 mmol) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución del gas. Una solución de *(S)*-7-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (2,78 g, 1 *equiv.*, 6,75 mmol) en THF (12 ml) se añadió gota a gota, lo que dio como resultado la formación

de una solución turbia. Después de 50 minutos, la mezcla se enfrió en un baño con hielo y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (40 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, cartucho de siliciclo de 80 g, DCM en hexanos (0-100 %)) para proporcionar (*S*)-4'-(benciloxi)-7-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (3,13 g).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 485,1, t_R = 2,25 minutos (Método A)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,62 (s, 1 H), 7,41-7,31 (m, 6 H), 6,98 (d, 1H), 5,51-5,44 (m, 2 H), 4,78-4,65 (m, 2 H), 3,08-2,89 (m, 2 H), 2,78-2,75 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,97-1,89 (m, 3 H), 1,76-1,73 (m, 1 H).

Etapa 2: (*S*)-(4'-(benciloxi)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Se desgasificó una suspensión de (*S*)-4'-(benciloxi)-7-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (3,08 g, 1 *equiv*., 6,37 mmol), carbonato de cesio (6,23 g, 3 *equiv*, 19,1 mmol) y *terc*-butil carbamato de (2,24 g, 3

equiv., 19,1 mmol) en 1,4-dioxano (90 ml) durante 5 minutos. Se añadió BrettPhos Pd G4 (587 mg, 0,1 *equiv*., 0,637 mmol), y la mezcla se desgasificó a temperatura ambiente durante otros 5 minutos y después se agitó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, cartucho de 120 g de silicato, gradiente de EtOAc en DCM, (0-100 %) para proporcionar (*S*)-(4'-(benciloxi)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (2,27 g).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 520,3, t_R = 2,14 minutos (Método A)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,44-7,30 (m, 7 H), 7,03 (d, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,47 (s, 2 H), 4,74-4,64 (m, 2 H), 3,14-2,90 (m, 2 H), 2,79-2,76 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,97-1,91 (m, 3 H), 1,74-1,72 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H).

Etapa 3: (*S*)-(4'-(benciloxi)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio (237 mg, 0,16 *equiv*., 0,70 mmol) y tungstato de sodio dihidrato (144 mg, 0,1 *equiv*., 0,44 mmol) a una solución amarilla de (*S*)-(4'-(benciloxi)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-

1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (2,27 g, 1 *equiv*., 4,37 mmol) en EtOAc (90 ml), y la temperatura se elevó a 40 °C. Se añadió gota a gota peróxido de Hidrógeno (3,47 g, 3,12 ml, 30 % en peso, 7 *equiv*., 30,6 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 80 minutos. La mezcla de reacción bruta se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se añadió DCM (20 ml), y el material se concentró hasta la sequedad dos veces para producir (*S*)-(4'-(benciloxi)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (2,39 g), que fue usado sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M-H]^-$ 550,3, t_R = 1,86 minutos (Método A)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,48-7,38 (m, 6 H), 7,19 (dd, 1 H), 7,05 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,82-4,71 (m, 2H), 3,31-3,09 (m, 5H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 3H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 4: ((*S*)-4'-(benciloxi)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió hidruro de sodio (433 mg, 60 % en peso, disperso en aceite mineral, 2,5 *equiv*., 10,8 mmol) a una

solución de ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (1,72 g, 2,5 *equiv.*, 10,8 mmol) en THF anhidro (24 ml) y se agitó durante 2 minutos a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución del gas. Se añadió una solución de (*S*)-(4'-(benciloxi)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (2,39 g, 1 *equiv.*, 4,33 mmol) en THF anhidro (24 ml) durante 1 minuto y se agitó durante 70 minutos. Se añadió una mezcla de agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y la fase acuosa se extrajo con DCM:MeOH 9:1 (3 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta obtener un residuo, que se purificó mediante el uso de cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, cartucho de siliciclo de 120 g, gradiente de DCM:MeOH:NH_4OH 85:13,5:1,5/DCM (0-100 %) para producir ((*S*)-4'-(benciloxi)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)-metoxi)-3,4,5',8'tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (1,89 g).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 631,5, t_R = 1,43 minutos (Método A)

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36-7,22 (m, 7 H), 7,04 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,26 (d, 1H), 4,72-4,63 (m, 2 H), 4,16-4,02 (m, 2 H), 3,27-2,71 (m, 8

H), 2,27-2,12 (m, 3 H), 1,98-1,82 (m, 6 H), 1,74-1,70 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$): δ -173,2.

Etapa 5: ((*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-oxo-3,3',4,4',5',8'-hexahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

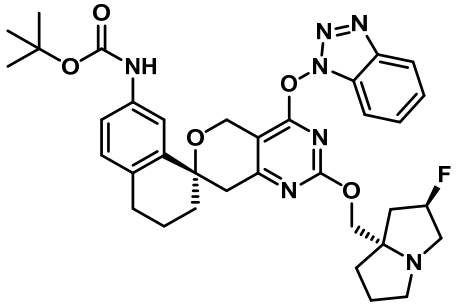
A una solución desgasificada de ((*S*)-4'-(benciloxi)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (1,89 g, 1 *equiv*., 3,00 mmol) en metanol (60 ml) se añadió Pd/C (159 mg, 10 % en peso, húmedo, 0,05 equiv., 0,15 mmol). La suspensión se desgasificó durante 5 minutos. Luego el hidrógeno se burbujeó a través de la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se diluyó con DCM (50 ml) y se filtró. El sólido se lavó con DCM (3 × 10 ml), y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para producir ((*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-oxo-3,3',4,4',5',8'-hexahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (1,62 g).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 541,3, t_R = 1,05 minutos (Método A)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,29 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,38-4,24 (m, 2H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,13-2,96 (m, 3H), 2,81-2,54 (m, 5H), 2,09-1,63 (m, 10H), 1,43 (s, 9 H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO): δ -172,0.

Compuesto intermedio 5: ((*S*)-4'-((1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo



((1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato(V) (972 mg, 1,1 *equiv*, 2,20 mmol) se añadió lentamente a una solución de ((*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-hidroxi-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-

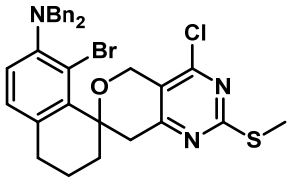
d]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (1,08 g, 1 *equiv*, 2,00 mmol) y DIPEA (516 mg, 2 *equiv*., 4,00 mmol) en DMF (20 ml). La solución incolora resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se agitó durante 5 minutos. El precipitado resultante se eliminó mediante filtración, se lavó con agua (3 × 10 ml) y se secó al vacío para producir ((*S*)-4'-((1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (1,19 g).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 658,4, t_R = 1,37 minutos (Método A).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,23 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,91 (t, 2H), 3,49-3,61 (m, 2H), 2,97-3,09 (m, 2H), 2,87 (d, 1H), 2,80-2,82 (m, 1H), 2,76-2,79 (m, 1H), 2,71-2,74 (m, 2H), 2,62-2,68 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,90 (br s, 1H), 0,85-1,68 (m, 3H), 1,64 (dd, 2H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,40-1,43 (m, 9H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO): F -172,46 a -171,99 (m).

Compuesto intermedio 6: *N*,*N*-Dibencil-8-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina



Etapa 1: 7-Amino-8-bromo-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona

Una solución de 1-bromopirrolidina-2,5-diona (2,86 g, 1 *equiv*,16,1 mmol) en DMF (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de7-amino-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona (2,59 g, 1 *equiv*.,16,1 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y después se vertió en agua. La mezcla se extrajo con DCM tres veces, y los extractos combinados se lavaron con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y pasaron a través de una almohadilla Celite. El filtrado se concentró hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (80 g, hexano al 0-20 %/EtOAc) para proporcionar7-amino-8-bromo-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona (3,31 g).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 239,9, t_R = 1,02 minutos (Método A).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,01 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,30 (s, 2 H), 2,86 (t, 2 H), 2,66 (t, 2H), 2,03-2,09 (m, 2 H).

Etapa 2: 8-Bromo-7-(dibencilamino)-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona

Se añadió carbonato de potasio (5,36 g, 3,5 *equiv*., 38,8 mmol) a 7-amino-8-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (2,66 g, 1 *equiv*., 11,1 mmol) en DMF anhidro (55,4 ml) seguido de la adición gota a gota de(bromometil)benceno (4,71 ml, 3,5 *equiv*., 38,8 mmol)a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 horas. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (80 g de sílice, hexano al 0-5 %/EtOAc) para proporcionar 8-bromo-7-(dibencilamino)-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona (4,25 g).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 422,2, t_R = 1,99 minutos (Método A).

<u>Etapa 3: 8-Bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-7-(dibencilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol</u>

Se añadió LDA (26,9 ml, 1 M, 2,5 *equiv*, 26,9 mmol) a una solución de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (2,20 g, 1 *equiv*, 10,8 mmol) en THF (108 ml) a -78 °C durante 15 minutos. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 hora y después se añadió una solución de 8-bromo-7-(dibencilamino)-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (4,970 g, 1,1 *equiv*.,

11,8 mmol)en THF (50 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 hora y después se inactivó con cloruro de amonio acuoso a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (120 g de sílice, hexano al 0-20 %/EtOAc) para dar 8-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-7-(dibencilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (4 g).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 626,1, t_R = 2,07 minutos (Método B).

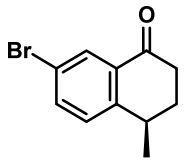
Etapa 4: *N*,*N*-Dibencil-8-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina

Se añadió butil litio (5,70 ml, 1,6 M, 2,5 *equiv.*, 9,12 mmol) gota a gota a una solución de 8-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-7-(dibencilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (2,28 g, 1 *equiv.*, 3,65 mmol)en THF (25,6 ml) a -65 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Una solución de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1,04 g, 1,5 *equiv.*, 5,47 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota a -65 °C,

y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturada y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía rápida (80 g, hexano al 0-10 %/EtOAc) para dar *N,N*-dibencil-8-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano [4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (1,7 g).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 608,0, t_R = 2,31 minutos (84 %, Método B).

Compuesto intermedio 7a: (*R*)-7-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona



El cloruro de aluminio (20,8 g, 2,5 *equiv*, 156 mmol) se agitó rápidamente a medida que se añadió gota a gota 4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (10,0 g, 1 *equiv*, 62,4 mmol) mediante jeringa durante 20 minutos. La masa roja oscura resultante se calentó a 85 °C hasta que se derritió, en cuyo punto se añadió gota a gota Br_2 (12,0 g, 3,86 ml,

1,2 *equiv*., 74,9 mmol) mediante jeringa durante 40 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió a agua helada (500 ml) y HCl concentrado (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 × 300 ml), y las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de Celite. El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (250 ml), agua (250 ml) y salmuera (250 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por HPLC de fase inversa (condición de ácido fórmico al 0,1 %) para dar 7-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona (10,5 g).

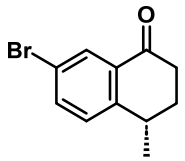
LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 240,9, t_R = 0,462 minutos (Método H).

Los enantiómeros de 7-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona (5 g, 20,9 mmol) se separaron por SFC quiral (columna: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 mm de D.I., Fase móvil de 3 µm: Fase A para CO_2, y Fase B para MeOH (0,05 % DEA), Elución de gradiente: B en A de 5 % a 40 % Régimen de flujo: 3 ml/min, Detector: PDA, Temperatura de la Columna: 35 °C, Contrapresión: 100 bar) para proporcionar (*R*)-7-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona (**Compuesto intermedio 7a**) y (*S*)-7-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona (**Compuesto intermedio 7b**).

Compuesto intermedio 7a: Primer pico de elución, t_R = 1,027 minutos (1780 mg)

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,40 (d, 3H).

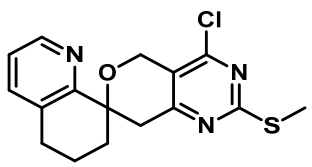
Compuesto intermedio 7b: (*S*)-7-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona



Compuesto intermedio 7b: Segundo pico de elución, t_R = 1,167 minutos (1549 mg)

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 3,17 - 3,01 (m, 1H), 2,85 - 2,73 (m, 1H), 2,69 - 2,53 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 1,96 - 1,82 (m, 1H), 1,40 (d, 3H).

Compuesto intermedio 8: 4-Chloro-2-(metiltio)-5,6',7',8-tetrahidro-5'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,8'-quinolina]



Etapa 1: 8-((6-Cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ol

Se añadió LDA gota a gota (2,889 g, 26,97 ml, 1 M, 2,3 *equiv*, 26,97 mmol) a (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (2,400 g, 1 *equiv*, 11,7 mmol) en THF (40 ml) a −78 °C, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de −70 °C. La mezcla resultante se mantuvo a −78 °C durante 1,5 horas. Se formó un sólido de color naranja y se añadió THF adicional (5 ml). Se añadió 6,7-dihidroquinolin-8(5*H*)-ona (2,071 g, 1,2 *equiv*, 14,07 mmol) gota a gota como una solución en THF (20 ml), y la mezcla resultante se agitó después a −78 °C durante 1,5 horas. La reacción se inactivó a −78 °C con cloruro de amonio acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (× 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un residuo que se trituró con EtOAc para proporcionar 8-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ol como un sólido amarillo (2,66 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (dd, 1H), 7,47 (dq, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,85 (d, 2H), 4,36 – 4,25 (m, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,20 (d, 1H), 2,93 – 2,85

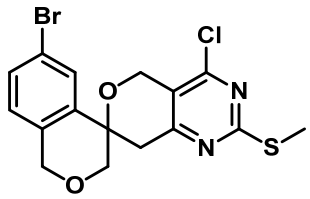
(m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 1H).

Etapa 2: 4-Chloro-2-(metiltio)-5,6',7',8-tetrahidro-5'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,8'-quinolina]

Se añadió trifenilfosfina unida a polímero (2,38 g, 1,3 *equiv.*, 3,81 mmol) a 8-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ol (1,03 g, 1 *equiv.*, 2,93 mmol) en THF (14 ml). La mezcla resultante se solidificó y se enfrió hasta −78 °C. Se añadió gota a gota DIAD (770 mg, 740 µl, 1,3 *equiv.*, 3,81 mmol). Se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el óxido de trifenilfosfina y se enjuagó con DCM. El filtrado se concentró hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía rápida (cartucho de gel de sílice de 24 g con elución de gradiente de 0:100-EtOAc:heptano a 100:0-EtOAc:heptano) para dar 4-cloro-2-(metiltio)-5,6',7',8-tetrahidro-5'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,8'-quinolina] (570 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 4,75 – 4,53 (m, 2H), 3,76 (dd, 1H), 3,00 – 2,75 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,26 – 2,16 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,93 – 1,77 (m, 2H).

Compuesto intermedio 9: 6-Bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]



Etapa 1: 6-bromo-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)isocroman-4-ol

En un matraz seco se combinó (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (2,00 g, 1 *equiv.*, 9,77 mmol) y THF (40,0 ml). La mezcla se enfrió hasta -78 °C. Se añadió una solución de LDA (2,62 g, 24,4 ml, 1,0 M, 2,5 equiv., 24,4 mmol) gota a gota a -78 °C, con mantenimiento de una temperatura interna por debajo de -60 °C. Después de 1 hora, se añadió gota a gota una solución desgasificada de 6-bromoisocroman-4-ona (2,22 g, 1 equiv., 9,77 mmol) en THF (30,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción, mientras todavía estaba fría, se inactivó rápidamente al verterse en un matraz de fondo redondo que contenía cloruro de amonio acuoso saturado a temperatura ambiente (80 ml). El contenido orgánico se extrajo después con acetato de etilo (80 ml × 2) seguido de diclorometano (80 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y

se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de SiO_2 de 220 g, acetato de etilo al 0-40 % en heptano) para dar 6-bromo-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)isocroman-4-ol (1,84 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,93 – 4,68 (m, 5H), 3,64 – 3,49 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,05 (m, 1H).

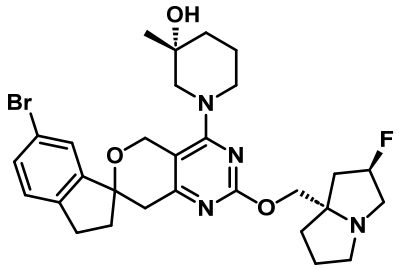
Etapa 2: 6-Bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

A un vial de 6-bromo-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)isocroman-4-ol (736 mg, 1 *equiv.*, 1,70 mmol) se añadió trifenilfosfina (2,13 g, 2,0 *equiv.*, 3,41 mmol) (soportado por polímeros, carga de ~1,6 mmol/g). El vial se desgasificó y es rellenado con N_2 antes de añadir THF seco (20,0 ml) y DCM seco (20,0 ml). A esta mezcla se le añadió DIAD gota a gota (345 mg, 1 *equiv*, 1,70 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y después diclorometano (100 ml). Luego, la mezcla se filtró sobre Celite y sulfato de sodio y se concentró hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de SiO_2 de 50 g, acetato de etilo al 0-40 % en heptano) para dar 6-bromo-4'-

cloro-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (383 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,74 – 4,65 (m, 3H), 3,93 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,53 (s, 3H).

Compuesto intermedio 10: (3*R*)-1-(6-Bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol



Etapa 1: 4-(6-bromo-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3-oxobutanoato de metilo

El hidruro de sodio (1,00 g, 60 % en peso) se suspendió en THF (50 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió 3-oxobutanoato de metilo (4,00 g), y se mantiene una temperatura interna por debajo de 10 °C. La solución se enfrió hasta -75 °C, y se añadió LDA (4,00 g) gota a gota, con mantenimiento de una temperatura por debajo de -68 °C.

La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 0 °C, se enfrió hasta -78 °C, seguido de la adición gota a gota de 6-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (5,00 g) en THF (10 ml), se mantiene una temperatura por debajo de -68 °C. La mezcla de reacción se agitó y se calentó gradualmente hasta 10 °C durante el curso de 4 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso y se añadió EtOAc a la mezcla (50 ml) y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 × 40 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, heptanos/EtOAc = 100/0 a 10/6) para dar 4-(6-bromo-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3-oxobutanoato de metilo (4,50 g).

LCMS: m/z (ESI) $[M-H]^-$ 325,2, t_R = 1,70 minutos (Método C).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,49 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,06-3,16 (m, 1H), 2,89-3,04 (m, 2H), 2,70-2,82 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 2H).

Etapa 2: 6-bromo-4'-oxo-2,3,3',4'-tetrahidrospiro[indeno-1,2'-pirano]-5'-carboxilato de metilo

Se añadió DMA-DMF (1,8 g, 2,0 ml, 1,1 *equiv.*, 15 mmol) a metil 4-(6-bromo-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3-oxobutanoato (4,50 g, 1 *equiv.*, 14 mmol) en

DCM (100 ml) y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, seguido de la adición gota a gota de $BF_3 \cdot OEt_2$ (2,1 g, 1,9 ml, 1,1 *equiv.*, 15 mmol). Después del calentamiento gradual a temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con EtOAc (2 × 30 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, heptanos/EtOAc = 100/0 a 10/6) para dar 6-bromo-4'-oxo-2,3,3',4'-tetrahidrospiro[indeno-1,2'-pirano]-5'-carboxilato de metilo (3,45 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25-8,30 (m, 1H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,17-7,24 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,01-3,16 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 2,68-2,77 (m, 1H), 2,44-2,55 (m, 1H), 2,24-2,36 (m, 1H).

Etapa 3: 6-bromo-4'-oxo-2,3,3',4',5',6'-hexahidrospiro[indeno-1,2'-pirano]-5'-carboxilato de metilo

Se enfrió 6-bromo-4'-oxo-2,3,3',4'-tetrahidrospiro[indeno-1,2'-pirano]-5'-carboxilato de metilo (5,2 g, 1 *equiv.*, 15 mmol) en THF (80 ml) a -78 °C seguido de la adición de L-selectride (17 ml, 1 M, 1,1 *equiv.*, 17 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de

magnesio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, heptanos/EtOAc = 100/0 a 10/6) para dar 6-bromo-4'-oxo-2,3,3',4',5',6'-hexahidrospiro[indeno-1,2'-pirano]-5'-carboxilato de metilo (4,40 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,46 (m, 2H), 7,10-7,17 (m, 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 1H), 4,07-4,16 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,97-3,09 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H).

Etapa 4: 6-Bromo-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-ol

Se trató 6-bromo-4'-oxo-2,3,3',4',5',6'-hexahidrospiro[indeno-1,2'-pirano]-5'-carboxilato de metilo (3,00 g, 1 *equiv.*, 9 mmol) en acetonitrilo (50 ml) con tiourea (0,9 g, 1,3 *equiv.*, 0,01 mol) y DBU (2,00 g, 1,6 *equiv.*, 0,01 mol). La mezcla se calentó hasta 75 °C durante aproximadamente 3 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron hidróxido de sodio acuoso (0,6 g, 0,01 l, 1,0 M, 1,6 *equiv.*, 0,01 mol) y yodometano (2,00 g, 1,4 *equiv.*, 0,01 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso, se diluyó con DCM (40 ml) y se extrajo con DCM (2 × 30 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un producto crudo, que se purificó

mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH = 100/0 a 10/2). El producto se precipitó a partir de acetonitrilo para dar 6-bromo-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-ol (550 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 381,1, t_R = 1,88 minutos

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,60 (q, 2H), 3,03-3,11 (m, 1H), 2,83-2,92 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,31-2,38 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H).

Etapa 5: 6-Bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

6-Bromo-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-ol (550 mg, 1 *equiv.*, 1,45 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se trató con $POCl_3$ (1,78 g, 8 *equiv.*, 11,6 mmol) y se calentó hasta 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Luego se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 6-bromo-4’-cloro-2’-(metiltio)-2,3,5’,8’-tetrahidrospiro[indeno-1,7’-pirano[4,3-*d*]pirimidina] que fue usado sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,74 (q, 2H), 3,00-3,12 (m, 3H), 2,79-

2,87 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,07-2,12 (m, 1H).

Etapa 6: (3*R*)-1-(6-bromo-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol

6-Bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (833 mg, 1 *equiv.*, 2,09 mmol) y (*R*)-3-metilpiperidina-3-ol clorhidrato (476 mg, 1,5 *equiv.*, 3,14 mmol) en EtOH (10 ml) se trató con DIPEA (406 mg, 1,5 *equiv.*, 3,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, heptanos/EtOAc = 100/0 a 10/6) para dar (3*R*)-1-(6-bromo-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (572 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 477,7, t_R = 1,78 minutos (Método C)

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,44 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 2H), 4,35-4,66 (m, 2H), 3,72-3,85 (m, 1H), 3,52 (dd, 1H), 2,94-3,17 (m, 5H), 2,76-2,89 (m, 1H), 2,54 (s,

3H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 1H), 1,76-1,96 (m, 2H), 1,49-1,65 (m, 3H), 1,25 (s, 3H).

Etapa 7: (3*R*)-1-(6-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol

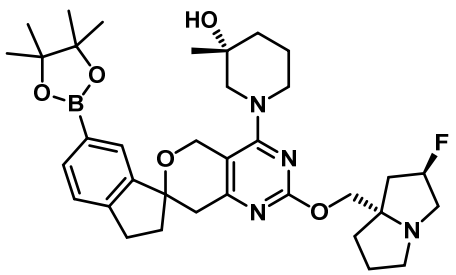
(3*R*)-1-(6-Bromo-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (550 mg, 1 *equiv.*, 1,15 mmol) en MeOH (6 ml) y agua (3 ml) se trató con Oxona (1,42 g, 2 *equiv.*, 2,31 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso, se diluyó con EtOAc y se extrajo con EtOAc (2 × 15 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar (3*R*)-1-(6-bromo-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol que fue usado sin purificación adicional.

El hidruro de sodio (160 mg, 3 *equiv.*, 4,01 mmol) se suspendió en THF (3 ml) seguido de la adición de (2*R*, 7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (639 mg, 3 *equiv.*, 4,01 mmol). (3*R*)-1-(6-bromo-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (680 mg, 1 *equiv.*, 1,34 mmol) en DMF (6 ml) se trató

mediante la adición gota a gota de la mezcla de alcóxido preparada y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 90 minutos a 50 °C. La reacción se inactivó mediante adición de cloruro de amonio acuoso, se diluyó con EtOAc y se extrajo con EtOAc (3 × 1 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron hasta obtener una mezcla bruta, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH = 100/0 a 10/2) para dar (3*R*)-1-(6-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (626 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 589,5, t_R = 1,43 minutos (Método C)

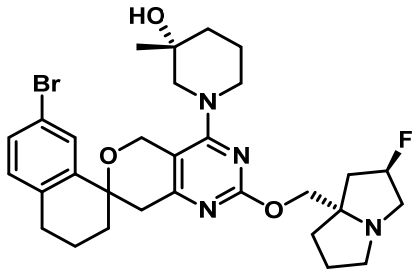
Compuesto intermedio 11: (3*R*)-1-(2'-(((2*R*,7a*S*)-2-Fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol



Una suspensión de (3*R*)-1-(6-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (105 mg, 1 *equiv.*, 179 µmol), acetato de potasio (26,3 mg, 1,5 *equiv.*, 268 µmol) y bis(pinacolato)diboro (81,7 mg, 1,8 *equiv.*, 322 µmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se desgasificó con nitrógeno, seguido por la adición de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (13,1 mg, 0,1 *equiv.*, 17,9 µmol). La mezcla se calentó a 95 °C durante 1 hora y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH = 100/0 a 10/1, DCM/MeOH con NH_4OH = 10/2) para dar (3*R*)-1-(2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-methilpiperidin-3-ol (83 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 635,8, t_R = 1,46 minutos (Método C)

Compuesto intermedio 12: (3*R*)-1-(7-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol



Etapa 1: (3*R*)-1-(7-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol

7-Bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (90 mg, 1 *equiv.*, 220 µmol) y (*R*)-3-metilpiperidina-3-ol clorhidrato (66 mg, 2 *equiv.*, 440 µmol) en EtOH (1,1 ml) se trató con DIPEA (57 mg, 2 *equiv.*, 440 µmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar (3*R*)-1-(7-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (100 mg) que fue usado sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 491,8, t_R = 2,78 minutos (Método E)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (dd, 1H), 7,18-7,27 (m, 1H), 6,87-6,96 (m 1H), 4,38-4,68 (m, 2H), 3,54-

3,67 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 1H), 2,87-3,04 (m, 4H), 2,63-2,79 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,83-1,93 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 3H), 1,36-1,57 (m, 4H), 1,17 (s, 3H).

Etapa 2: (3*R*)-1-(7-bromo-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol

(3*R*)-1-(7-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (100 mg, 1 equiv., 184 µmol) y Oxona (226 mg, 2 equiv., 367 µmol) en metanol (1,22 ml) se trató con agua (612 µl) y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para dar (3*R*)-1-(7-bromo-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (70 mg) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 524,0, t_R = 3,08 minutos (Método E)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 4,47-4,75 (m, 2H), 3,80-3,59 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 3H), 3,15-2,91 (m, 4H), 2,83-2,62 (m, 3H),

2,06-1,79 (m, 4H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,64-1,48 (m, 2H), 1,17 (s, 3H).

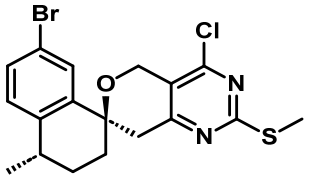
Etapa 3: (3*R*)-1-(7-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol

El hidruro de sodio (16 mg, 3 *equiv.*, 0,40 mmol) se suspendió en THF (0,35 ml) seguido de la adición gota a gota de (2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (64 mg, 3 *equiv.*, 0,40 mmol) en THF (0,67 ml). (3*R*)-1-(7-Bromo-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (70 mg, 1 *equiv.*, 0,13 mmol) en DMF (0,67 ml) se trató mediante la adición gota a gota de la mezcla de alcóxido preparada, y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 90 minutos a 50 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso, se diluyó con EtOAc y se extrajo con EtOAc (3 × 1 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH = 100/0 a 10/2) para dar (3*R*)-1-(7-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (53 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 603,5, t_R = 1,43 minutos (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (dd, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 5,49 – 5,13 (m, 1H), 4,70 (dd, 1H), 4,53 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,77 (dd, 1H), 3,63 – 3,45 (m, 1H), 3,41 – 3,16 (m, 3H), 3,16 – 2,91 (m, 5H), 2,91 – 2,69 (m, 2H), 2,43 – 2,09 (m, 3H), 2,09 – 1,72 (m, 9H), 1,73 – 1,48 (m, 2H), 1,27 (s, 3H).

Compuesto intermedio 13a: (1*R*,4*S*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]



Etapa 1: (4*S*)-7-Bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

Se añadió una solución de LDA (2,60 ml, 1 M, 2,3 equiv., 2,60 mmol) gota a gota a una solución de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (231 mg, 1 equiv., 1,13 mmol) en THF (4 ml) a -78 °C y se agitó durante 1,25 horas. A esta mezcla se añadió (S)-7-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (2do pico de elución) (**compuesto**

intermedio 7b, *supra*) (270 mg, 1 *equiv.*, 1,13 mmol) en THF (3 ml) gota a gota, se mantiene la temperatura por debajo de -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, en cuyo punto la reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso (10 ml) a -78 °C con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se diluyó después con EtOAc (15 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 25 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2; gradiente: DCM al 100 % - EtOAc al 100 %) para dar (4*S*)-7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (405 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,81 – 4,67 (m, 2H), 3,40 – 3,16 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 1H), 1,91 – 1,62 (m, 2H), 1,32 (m, 3H).

Etapa 2: (1*R*,4*S*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

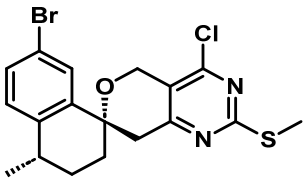
Se añadió ácido fosfórico (658 µl, 85 % en peso, 1 *equiv.*, 9,62 mmol) a (4*S*)-7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (4,27 g, 1 *equiv.*, 9,62 mmol) en tolueno (19,2 ml). La mezcla se sometió a

reflujo durante 2 horas. Se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta un residuo, que se purificó mediante SFC quiral (columna: Chiralpak IB-U (3,0 × 100 mm), 1,6 µm, P/N 81U83, régimen de flujo: 1,2 ml/min, Fase móvil: (metanol con 0,25 % DEA)) para proporcionar (1*R*,4*S*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (**pico 1**) (2,02 g) y (1*S*,4*S*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidina] (**pico 2**) (1,78 g).

Pico 1: t_R = 1,34 minutos (Método G; metanol 30 % con DEA 0,25 %)

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 427,0 m/z; t_R = 4,14 minutos (Método E)

Compuesto intermedio 13b: (1*S*,4*S*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2H-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidina]

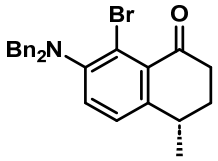


Se añadió ácido fosfórico (658 µl, 85 % en peso, 1 *equiv.*, 9,62 mmol) a (4*S*)-7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (4,27 g, 1 *equiv.*, 9,62 mmol) en tolueno (19,2 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta un residuo, que se purificó mediante SFC quiral (columna: Chiralpak IB-U (3,0 × 100 mm), 1,6 µm, P/N 81U83, régimen de flujo: 1,2 ml/min, Fase móvil: (metanol con 0,25 % DEA)) para proporcionar (1*R*,4*S*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (**pico 1**) (2,02 g) y (1*S*,4*S*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidina] (**pico 2**) (1,78 g).

Pico 2: t_R = 2,06 minutos (Método G; metanol 30 % con DEA 0,25 %)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,78 (q, 2H), 3,12 (q, 2H), 3,00 – 2,86 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,13 – 1,87 (m, 3H), 1,48 (qd, 1H), 1,34 (d, 3H).

Compuesto intermedio 14: (*S*)-8-bromo-7-(dibencilamino)-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona



Etapa 1: (*S*)-7-amino-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona

Se suministraron NMP (27,9 ml) e hidróxido de amonio (29,3 g, 32,4 ml, 20 *equiv.*, 836 mmol) a un recipiente de presión cargado con (*S*)-7-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (**compuesto intermedio 7b**) (10,0 g, 1,00 *equiv.*,41,8 mmol) y óxido de cobre(I) (598 mg, 0,10 *equiv.*, 4,18 mmol) bajo nitrógeno. El recipiente de presión se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en un embudo separador cargado con agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta el residuo. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (2 a 45 % de heptano/EtOAc) para proporcionar (*S*)-7-amino-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (6,79 g, 38,8 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,34 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 3,68 (bs, 2H), 3,07 – 2,95 (m,

1H), 2,88 – 2,72 (m, 1H), 2,64 – 2,52 (m, 1H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 1,93 – 1,80 (m, 1H), 1,37 (d, 3H).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 176,2, t_R = 1,51 minutos (Método E)

Etapa 2: (*S*)-7-amino-8-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona

Una solución de *N*-bromosuccinimida (6,90 g, 1,0 *equiv.*, 38,8 mmol) en DMF (25,9 ml) se suministró gota a gota a un matraz que contiene (*S*)-7-amino-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (6,79 g, 1,00 *equiv.*, 38,79 mmol) en DMF (51,7 ml) a 0 °C, bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (150 ml) y se añadió EtOAc (200 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta el residuo. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 30 % heptano/EtOAc) para proporcionar (*S*)-7-amino-8-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (7,96 g, 31,3 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,07 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,15 (bs, 2H), 3,05 – 2,91 (m, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,25 – 2,12 (m, 1H), 1,90 – 1,77 (m, 1H), 1,31 (d, 3H).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 254,1, t_R = 2,47 minutos (Método E)

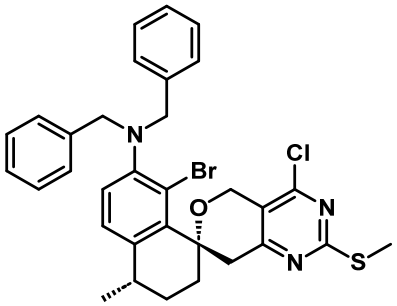
Etapa 3. (*S*)-8-bromo-7-(dibencilamino)-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona

Se suministró secuencialmente bromuro de bencilo (16,1 g, 11,2 ml, 3 *equiv.*, 94,0 mmol) y carbonato de potasio (15,2 g, 3,5 *equiv.*, 110 mmol) y se adicionó a una solución de (*S*)-7-amino-8-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona (7,96 g, 1,0 *equiv.*, 31,3 mmol) en MeCN (313 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó vigorosamente en reflujo durante 18 horas, en cuyo punto la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con EtOAc, el filtrado se concentró y el residuo crudo restante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1 a 35 % de heptano/EtOAc) para proporcionar (*S*)-8-bromo-7-(dibencilamino)-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (12,5 g, 28,7 mmol).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 – 7,19 (m, 10H), 7,09 – 6,97 (m, 2H), 4,24 – 4,10 (m, 4H), 3,03 – 2,90 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 1H), 2,73 – 2,61 (m, 1H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), 1,90 – 1,77 (m, 1H), 1,30 (d, 3H).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 434,3, t_R = 3,78 minutos (Método E)

Compuesto intermedio 15: (1*S*,4*S*)-*N*,*N*-dibencil-8-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina



Etapa 1: (4*S*)-8-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-7-(dibencilamino)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol

La LDA (1,0 M en THF/hexanos) (9,25 g, 86,3 ml, 1,0 molar, 3,01 *equiv*, 86,3 mmol) se suministró gota a gota a una solución de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (8,83 g, 1,51 *equiv*, 43,1 mmol) en THF (191 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1,25 horas, seguido de la adición gota a gota de una solución de (S)-8-bromo-7-(dibencilamino)-4-metil-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (**compuesto intermedio 14**) (12,5 g, 1,0 *equiv*, 28,7 mmol) en THF (96 ml) mantiene la temperatura interna por debajo de - 65 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de HCl (2,0 M en Et_2O) (3,34 g, 45,9 ml, 2,0 molar, 3,2 *equiv*, 91,7 mmol) a -78 °C, seguido de agua

(200 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se transfirió a un embudo separador, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 200 ml) y CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2 → 50 % CH_2CL_2/EtOAc, (el producto eluye a aproximadamente 15 % de EtOAc)) para proporcionar (4*S*)-8-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-7-(dibencilamino)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (16,05 g, 24 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 640,2, t_R = 4,39 minutos (Método E)

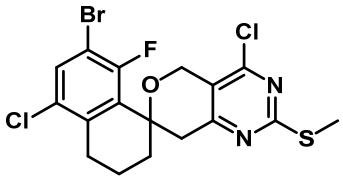
Etapa 2: (1*S*,4*S*)-*N*,*N*-dibencil-8-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina

Se suministró n-butil litio (2,5 M en hexanos) (3,35 g, 20,9 ml, 2,50 molar, 2,2 *equiv*., 52,3 mmol) gota a gota a una solución de (4*S*)-8-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-7-(dibencilamino)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (16,0 g, 95 % en peso, 1,0 *equiv*., 23,8 mmol) en THF (198 ml) a -78 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 35 min, seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (6,80 g, 1,5 *equiv*., 35,7 mmol)

en THF (99 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 10 min y se retiró el baño de acetona/hielo seco. La mezcla de reacción se agitó durante otros 45 minutos después de alcanzar la temperatura ambiente, después se inactivó mediante la adición de una mezcla 1:1 de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua (250 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo separador. Se añadió EtOAc (100 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 → 10 % de heptano/EtOAc). 12,3 g del material aislado de cromatografía en columna se agitó en 200 ml de MeCN a 40 °C durante toda la noche, se filtró y el sólido se enjuagó con MeCN) para proporcionar un sólido blanco (6,56 g). El filtrado se concentró hasta obtener un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 → 10 % heptano/EtOAc) para dar (1*S*,4*S*)-*N*,*N*-dibencil-8-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-amina (1,64 g, 2,63 mmol)

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 620,0, t_R = 4,63 minutos (Método E)

Compuesto intermedio 16: 7-Bromo-4',5-dicloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]



Etapa 1: 4-(4-Bromo-2-cloro-5-fluorofenil)butanal

Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con 1-bromo-5-cloro-2-fluoro-4-yodobenceno (10 g, 1 *equiv.*, 30 mmol), acetato de paladio (II) (0,40 g, 0,06 *equiv.*, 1,8 mmol), acetato de litio (4,9 g, 2,5 *equiv.*, 75 mmol), cloruro de litio (1,3 g, 1 *equiv.*, 30 mmol) e hidrato de cloruro de tetrabutilamonio (18 g, 2 *equiv.*, 60 mmol). La mezcla se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Después se añadieron DMF (75 ml) y but-3-en-1-ol (2,6 g, 3,1 ml, 1,2 *equiv.*, 36 mmol) mediante jeringa y la mezcla se agitó durante toda la noche a 70 °C. La reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado (50 ml) y 50 ml de heptanos. Las capas acuosas y orgánicas se separaron y el acuoso se extrajo dos veces más con 50 ml de heptanos. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con 50 ml de HCl 1 M y 50 ml de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El acuoso se volvió a extraer con EtOAc y la capa orgánica se lavó con HCl 1 M y

salmuera. Los compuestos orgánicos se concentraron, se volvieron a disolver en heptanos, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El aceite crudo combinado se purificó mediante el uso de un cartucho de gel de sílice RediSep Rf Gold de 220 g (eluyendo con un 100 % de heptano a 20 % de EtOAc en gradiente de heptano) para dar 4-(4-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)butanal (3,83 g, 13,7 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,79 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

Etapa 2: Ácido 4-(4-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)butanoico

Se añadió clorito de sodio (6,15 g, 5 *equiv.*, 68,0 mmol) a 4-(4-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)butanal (3,80 g, 1 *equiv.*, 13,6 mmol), 2-metil-2-buteno (38,1 g, 57,6 ml, 40 *equiv.*, 544 mmol), hidrato de fosfato de dihidrógeno sódico (18,8 g, 10 *equiv.*, 136 mmol), agua (45,3 ml) y t-BuOH (90,6 ml) a 0 °C. Después de 15 minutos, la reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió después en un embudo separador que contiene una mezcla 1:1 de agua y salmuera y CH_2Cl_2. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 4-(4-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)butanoico (4,40 g, 14,9 mmol; contiene *t*-BuOH residual) que fue usado sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

Etapa 3: 7-Bromo-5-cloro-8-fluoro-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona

Se añadió cloruro de oxalilo (2,3 ml, 2 *equiv.*, 27,1 mmol) gota a gota a una solución de ácido 4-(4-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)butanoico (4,00 g, 1 *equiv.*, 13,5 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (105 µl, 0,1 *equiv.*, 1,35 mmol) en DCM (54 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y después se concentró. El residuo se redisolvió en DCM (54,1 ml), seguido de la adición de cloruro de aluminio (3,61 g, 2 *equiv.*, 27,1 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con agua, se diluyó con DCM y se extrajo con DCM/salmuera (3 x 40 ml). Los compuestos orgánicos se recogieron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se captaron en DCM y se purificaron mediante el uso de un cartucho de gel de sílice RediSep Rf Gold 120 g (eluyendo con EtOAc al 0-40 % en heptanos) para proporcionar 7-bromo-5-cloro-8-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (2,08 g, 7,49 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,15 (m, 2H).

Etapa 4: 7-Bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol

A un matraz de fondo redondo de 125 ml secado en horno se añadió (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (1,11 g, 1,5 *equiv.*, 5,41 mmol). El matraz se selló y se desgasificó con nitrógeno. Después se añadió THF (27 ml), y la reacción se enfrió hasta -78 °C. Después se añadió LDA (10,8 ml, 1 molar, 3 *equiv.*, 10,8 mmol) gota a gota, se mantiene una temperatura por debajo de -73 °C mediante sonda interna. La solución se agitó a -78 °C durante 1 hora. Después se disolvió 7-bromo-5-cloro-8-fluoro-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona (1,00 g, 1 *equiv.*, 3,60 mmol) en THF (14 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y se mantiene una temperatura por debajo de -73 °C. La solución se agitó durante 1 hora y la mezcla del producto se inactivó después con HCl (5,77 ml, 2,0 M, 3,2 *equiv.*, 11,5 mmol) lentamente mientras se mantenía la temperatura por debajo de -75 °C. La mezcla del producto se retiró del calentamiento del baño de hielo seco a aproximadamente -20 °C y se vertió en un embudo separador que contiene bicarbonato de sodio acuoso saturado y EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron

para dar un sólido amarillo. El residuo se purificó en una columna redisep de 120 g (EtOAc/heptanos 0-100 %; seguido por 40 % (MeOH 20 %, hidróxido de amonio 2,5 % en DCM) en DCM) para proporcionar 7-bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol (1,27 g, 2,63 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 481,0, t_R = 2,18 minutos (Método C)

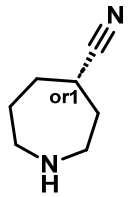
Etapa 5: 7-Bromo-4',5-dicloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

Se añadió ácido fosfórico (170 µl, 85 % en peso, 1 *equiv.*, 2,49 mmol) a la suspensión blanca de 7-bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol (1,20 g, 1 *equiv.*, 2,49 mmol) en tolueno (27 ml) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla del producto se transfirió a un embudo separador y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un residuo crudo que se purificó por columna ultrarrápida (RediSep SiO_2 oro 80 g; elución: acetato de etilo/heptanos, 0-60 %) para dar 7-bromo-4',5-dicloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-

tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (451 mg, 0,972 mmol)

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 465,0, t_R = 2,29 minutos (Método C)

Compuesto intermedio 17a: *rel*-(*S*)-azepano-4-carbonitrilo



Etapa 1: *rel*-(*S*)-4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo

El cloroformiato de bencilo (0,80 ml, 2,0 *equiv*, 7,0 mmol) se añadió a una solución de azepano-4-carbonitrilo (0,35 g, 1 *equiv*, 2,8 mmol) y DIPEA (1,2 ml, 2,5 *equiv*, 7,0 mmol) en diclorometano (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró hasta un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna Redisep de 12 g mediante el uso de hexanos 25-30 % en acetato de etilo) para proporcionar bencilo 4-cianoazepano-1-carboxilato (0,13 g). Los enantiómeros de bencilo 4-cianoazepano-1-carboxilato se separaron por SFC quiral (columna: i-amilosa-3; 21,2×250 mm; 5 mm; fase móvil A: MeOH 50 % a 30 ml/min durante 10 minutos) para proporcionar *rel*-

(*S*)-4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo (**pico 1**) y *rel*-(*R*)-4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo (**pico 2**).

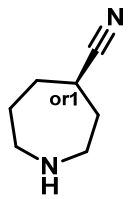
Pico 1: HPLC: t_R = 1,74 minutos (columna: i-amilosa-3, 4,6 x 250 mm; 5 mm; fase móvil A: MeOH 50 % a 4 ml/min durante 5 minutos)

Etapa 2: *rel*-(*S*)-azepano-4-carbonitrilo

Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (90 mg, 20 % en peso, 0,3 *equiv.*, 0,13 mmol) a *rel*-(*S*)-4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo (**pico 1**, 110 mg, 1 *equiv.*, 0,43 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se filtró a través de un lecho Celite, se concentró y se secó para proporcionar *rel*-(*S*)-azepano-4-carbonitrilo (45 mg, 0,36 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,03-2,58 (m; 5H), 2,07-1,45 (m; 6 H).

Compuesto intermedio 17b: *rel*-(*R*)-azepano-4-carbonitrilo



Etapa 1: *rel*-(*R*)-4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo

El cloroformiato de bencilo (0,80 ml, 2,0 *equiv*, 7,0 mmol) se añadió a una solución de azepano-4-carbonitrilo (0,35 g, 1 *equiv*, 2,8 mmol) y DIPEA (1,2 ml, 2,5 *equiv*, 7,0 mmol) en diclorometano (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró hasta un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna Redisep de 12 g mediante el uso de hexanos 25-30 % en acetato de etilo) para proporcionar bencilo 4-cianoazepano-1-carboxilato (0,13 g). Los enantiómeros de bencilo 4-cianoazepano-1-carboxilato se separaron por SFC quiral (columna: i-amilosa-3; 21,2×250 mm; 5 mm; fase móvil A: MeOH 50 % a 30 ml/min durante 10 minutos) para proporcionar *rel*-(*S*)-4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo (**pico 1**) y *rel*-(*R*)-4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo (**pico 2**).

Pico 2: HPLC: t_R = 2,16 minutos (columna: i-amilosa-3, 4,6 x 250 mm; 5 mm; fase móvil A: MeOH 50 % a 4 ml/min durante 5 minutos)

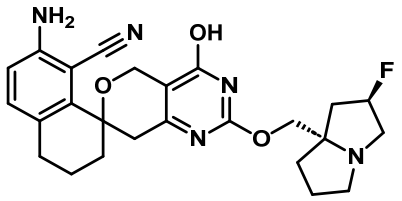
Etapa 2: *rel*-(*R*)-azepano-4-carbonitrilo

Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (90 mg, 20 % en peso, 0,3 *equiv*., 0,13 mmol) a *rel*-(*R*)-4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo (**pico 2**, 110 mg, 1 *equiv*., 0,43 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se filtró a través

de un lecho Celite, se concentró y se secó para proporcionar *rel*-(*R*)-azepano-4-carbonitrilo (45 mg, 0,36 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,97-2,82 (m; 5H), 2,09-1,55 (m; 6 H).

Compuesto intermedio 18: 7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-hidroxi-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo



Etapa 1: *N*,*N*-Dibencil-4'-(benziloxi)-8-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina

A una solución de fenilmetanol (511 µl, 4,94 mmol, 1,5 *equiv.*) en THF (32,9 ml), a temperatura ambiente, se añadió hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral, 264 mg, 6,59 mmol, 2,0 *equiv.*). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de la adición por porciones de *N*,*N*-dibencil-8-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-

d]pirimidina]-7-amina (2,00 g, 3,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar material crudo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 80 g, 80 ml/min, hexanos/DCM: 0 a 100 %) para dar *N*,*N*-dibencil-4'-(benciloxi)-8-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (1,9 g, 2,8 mmol) como un sólido blanquecino.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 678,4, t_R = 2,46 minutos, (Método B)

Etapa 2: 4'-(Benciloxi)-7-(dibencilamino)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo

A una solución de *N*,*N*-dibencil-4'-(benciloxi)-8-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (1,8 g, 2,7 mmol) en DMF (53 ml) se añadió CuCN (2,4 g, 27 mmol, 10 *equiv.*). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta

temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre DCM y agua, tras lo cual se formó un precipitado. Se añadió una solución de NH_4OH/MeOH (1:1) hasta que no quedó sólido y se obtuvieron dos capas transparentes. La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un material crudo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 120 g, 110 ml/min, hexanos/EtOAc: 0 a 40 %) para dar 4'-(benciloxi)-7-(dibencilamino)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (1,4 g, 2,2 mmol) como un sólido blanquecino.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 625,4, t_R = 2,30 minutos, (Método B)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 – 7,46 (m, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 5H), 7,31 – 7,25 (m, 4H), 7,24 – 7,18 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,26 (d, 2H), 4,21 (d, 2H), 3,35 – 3,28 (m, 1H), 2,94 (d, 1H), 2,73 – 2,63 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,82 – 1,62 (m, 3H).

<u>Etapa 3: 4'-(Benciloxi)-7-(dibencilamino)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo</u>

A una suspensión de 4'-(benciloxi)-7-(dibencilamino)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (1,32 g, 2,11 mmol), sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio (115 mg, 338 µmol, 0,16 *equiv.*), y tungstato de sodio dihidrato (70 mg, 0,21 mmol, 0,1 *equiv.*) en EtOAc (21,1 ml) se añadió peróxido de hidrogeno (1,51 ml, 30 % en peso, 14,8 mmol, 7,0 *equiv.*). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y una solución acuosa de bisulfato de sodio al 5 %. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 4'-(benciloxi)-7-(dibencilamino)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (1,35 g, 2,06 mmol) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 657,4, t_R = 2,07 minutos, (Método B)

<u>Etapa 4: 4'-(benciloxi)-7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo</u>

A una solución de 4'-(benciloxi)-7-(dibencilamino)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (1,35 g, 2,06 mmol) en DMF (41,1 ml) a temperatura ambiente, se añadió ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (1,64 g, 10,3 mmol, 5 *equiv.*) en argón. La solución resultante se enfrió hasta 0 °C, seguido de la adición gota a gota de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 3,08 ml, 3,08 mmol, 1,5 *equiv.*). El baño de hielo/agua se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de una mezcla 1:1 de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua a 0 °C. Se añadió EtOAc, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar material crudo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 80 g, 60 ml/min, DCM /[DCM /MeOH/NH_4OH (80:18:2)], 0 a 60 %) para dar 4'-(benciloxi)-7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (1,20 g, 1,63 mmol) como un sólido de color naranja.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 736,6, t_R = 2,24 minutos, (Método B)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 – 7,46 (m, 2H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 5H), 7,31 – 7,26 (m, 4H), 7,24 – 7,18 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 5,44 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,24 (d, 2H), 4,23 (d, 2H), 4,02 (dd, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 3,12 – 2,96 (m, 3H), 2,93 – 2,86 (m, 1H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,71 – 2,65 (m, 2H), 2,13 – 1,92 (m, 4H), 1,87 – 1,63 (m, 6H).

Etapa 5: 7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-hidroxi-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo

Un matraz se cargó con 4'-(benciloxi)-7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (1,10 g, 1,49 mmol) y MeOH (29,9 ml). El espacio de cabeza del matraz se purgó con argón y se añadió $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 2,62 g, 3,74 mmol, 2,5 *equiv.*). La atmósfera inerte se intercambió con hidrógeno al desgasificar la mezcla de reacción bajo presión reducida con flujo de retorno de hidrógeno a partir de un balón. La mezcla de reacción se agitó durante la

noche bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Se añadió Celite, y la atmósfera de hidrógeno se intercambió con argón. La suspensión se filtró sobre celite, y los sólidos se enjuagaron con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar 7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-hidroxi-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (630 mg, 1,35 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 466,4, t_R = 0,97 minutos, (Método B)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,04 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,75 (br s, 2H), 5,41 (br d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,29 – 4,10 (m, 2H), 3,63 – 3,11 (m, 6H), 3,03 – 2,98 (m, 2H), 2,63 – 2,57 (m, 3H), 2,30 – 1,71 (m, 6H), 1,68 – 1,58 (m, 2H).

Procedimientos generales:

Procedimiento general A:

Una mezcla de (2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-oxo-3,3',4,4',5',8'-hexahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (1,0 *eq*) y PyBOP (1,5 *equiv.*) en *N,N*-dimetilformamida (0,2-0,5 M) y DIPEA (2,5 *equiv.*) se agitó durante 30 minutos a temperatura

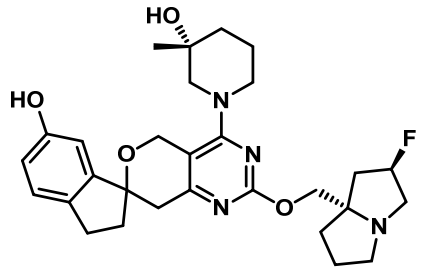
ambiente. La reacción se inactivó con hielo y se filtró la suspensión resultante. El sólido resultante se secó para obtener (4'-((1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo que fue usado sin purificación adicional.

La forma de base libre o sal de la amina apropiada (1,5-3,0 *equiv.*) se añadió a una solución de (4'-((1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (1,0 *equiv.*) y DIPEA (3,0 *equiv.*) en *N*,*N*-dimetilformamida o etanol (0,2 M). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con hielo. El sólido resultante se filtró o purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto de título protegido con Boc. Se añadió acetonitrilo (0,03 M) y ácido *p*-toluenosulfónico (2,0 *eq*), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Alternativamente, la mezcla se trató con HCl en éter dietílico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida o HPLC preparativa para producir el compuesto del título.

Procedimiento general B:

La forma de base libre o sal de la amina apropiada (1,5-3,0 *equiv.*) se añadió a una solución de ((*S*)-4'-((1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (1,0 *equiv.*) en *N,N*-dimetilformamida o etanol (0,2 M) y DIPEA (3,0 *equiv.*). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas y después se inactivó con hielo. El sólido resultante se filtró o purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto de título protegido con Boc. Se añadió acetonitrilo (0,03 M) y ácido *p*-toluenosulfónico (2,0 *equiv.*), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Alternativamente, la mezcla se trató con HCl en éter dietílico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida o HPLC preparativa para producir el compuesto del título.

Ejemplo 1: 2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-((R)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-6-ol (Compuesto 101a)

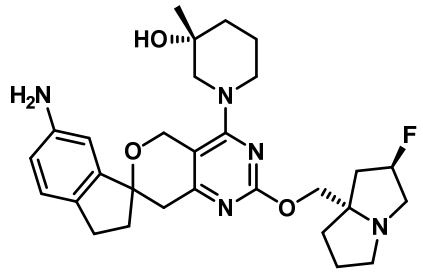


(3*R*)-1-(2'-(((2*R*,7a*S*)-2-Fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (80 mg, 1 *equiv.*, 130 µmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se trató con hidróxido de sodio acuoso (5,0 mg, 0,130 ml, 1 *equiv.*, 130 µmol) y peróxido de hidrógeno (24 mg, 22 µL, 35 % en peso, 2 *equiv.*, 0,25 mmol) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se secaron hasta obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (ACCQPrep, fase móvil A = 0,1 % de NH_4OH en agua; fase móvil B = 0,1 % de NH_4OH en MeCN; gradiente = 100/10 a 100/95) para dar 2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-ol (10 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 525,8; t_R = 1,23 minutos. (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14 (dd, 1H), 6,77 (dt, 1H), 6,61 (dd, 1H), 5,35 – 5,11 (m, 1H), 4,57 – 4,39 (m, 2H), 4,10 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,79 – 3,70 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,28 – 2,86 (m, 8H), 2,82 – 2,68 (m, 1H), 2,42 – 2,28 (m, 1H), 2,26 – 2,05 (m, 3H), 1,96 – 1,71 (m, 5H), 1,69 – 1,44 (m, 4H), 1,27 – 1,13 (m, 3H).

Ejemplo 3: (3*R*)-1-(6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (Compuesto 109a)



Etapa 1: (2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

(3*R*)-1-(6-Bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-

d]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (300 mg, 1 *equiv.*, 511 µmol), carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 2,5 *equiv.*, 1,28 mmol) y carbonato de cesio (499 mg, 3 *equiv.*, 1,53 mmol) se captaron en 1,4-dioxano (3 ml). El vial se desgasificó con nitrógeno y se añadieron $Pd(OAc)_2$ (11,5 mg, 0,1 *equiv.*, 51,1 µmol) y XantPhos (35,5 mg, 0,12 *equiv.*, 61,3 µmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH = 100/0 a 10/2, modificador de amoniaco) para dar (2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (120 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 624,8; t_R = 1,43 min. (Método C)

Etapa 2: (3*R*)-1-(6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol

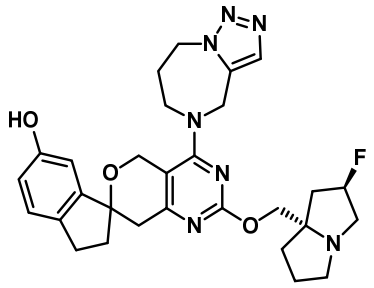
(2'-(((2*R*,7a*S*)-2-Fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (120 mg, 1 *equiv.*, 192 µmol) en acetonitrilo (1 ml) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 N, 56,1 mg, 8 *equiv.*, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

1 hora, se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso, se diluyó con EtOAc y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (ACCQPrep, agua/MeCN, modificador de ácido fórmico 0,1 % = 100/10 a 100/95) para dar (3*R*)-1-(6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (9 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 524,5; t_R = 1,27 min. (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,36 (d, *J* = 53,0 Hz, 1H), 4,63 – 4,45 (m, 2H), 4,45 – 4,23 (m, 2H), 3,91 – 3,50 (m, 5H), 3,30 (dd, *J* = 18,5, 14,5 Hz, 1H), 3,12 – 2,91 (m, 6H), 2,79 – 2,67 (m, 1H), 2,49 – 2,25 (m, 4H), 2,22 – 2,00 (m, 4H), 1,95 – 1,73 (m, 2H), 1,60 – 1,48 (m, 2H), 1,26 – 1,20 (m, 3H).

Ejemplo 4: 4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-a][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-6-ol (Compuesto 106a)



Etapa 1: 6-bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

6-Bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (0,56 g, 1 *equiv.*, 1,4 mmol) y 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepina, HCl (0,37 g, 1,5 *equiv.*, 2,1 mmol) en etanol (5 ml) se trataron con DIPEA (0,54 g, 3 *equiv.*, 4,2 mmol) seguido de la adición de acetonitrilo (1 ml). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se añadió una porción adicional de 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepina, clorhidrato (200 mg) junto con DIPEA (4 *equiv.*) y la mezcla de reacción se agitó durante dos días. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso, se diluyó con EtOAc y se extrajo con EtOAc (2 × 15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un producto crudo, que después se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, heptanos/EtOAc = 100/5 a 100/100) para dar 6-bromo-

4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (262 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 501,0; t_R = 1,85 minutos. (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 4,46-4,78 (m, 6H), 3,89-3,95 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 2,98-3,14 (m, 3H), 2,79-2,84 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,11-2,24 (m, 3H).

Etapa 2: 6-bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

6-Bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (260 mg, 1 *equiv.*, 521 µmol) en metanol (4 ml) y agua (2 ml) se trató con Oxona (640 mg, 2 *equiv.*, 1,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso, se diluyó con EtOAc y se extrajo con EtOAc (2 × 15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 6-bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-

pirano[4,3-*d*]pirimidina] (277 mg) que fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 533,4; t_R = 1,77 minutos. (Método C)

Etapa 3: 6-bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

El hidruro de sodio (41,7 mg, 2 *equiv.*, 1,04 mmol) se suspendió en THF (3 ml) seguido de la adición gota a gota de ((2*R*, 7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (64 mg, 3 *equiv.*, 0,40 mmol) en THF (3 ml). 6-Bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (277 mg, 1 *equiv.*, 512 µmol) en DMF (6 ml) se trató mediante la adición gota a gota de la solución de alcóxido preparada, y la mezcla se agitó durante 90 minutos a 50 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso, se diluyó con EtOAc y se extrajo con EtOAc (3 × 1 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna ((SiO_2, DCM/metanol = 100/0 a 10/2, con modificador de amoniaco) para dar 6-bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H*-

[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (230 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 612,3; t_R = 1,40 minutos. (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 5,26 (d, 1H), 4,61-4,79 (m, 4H), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,43-4,52 (m, 1H), 4,03-4,09 (m, 1H), 3,83-3,99 (m, 2H), 3,74-3,83 (m, 1H), 3,19-3,29 (m, 2H), 3,06-3,18 (m, 3H), 2,92-3,03 (m, 2H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,28-2,39 (m, 1H), 2,06-2,29 (m, 6H), 1,81-1,99 (m, 3H).

Etapa 4: 4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-a][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

6-Bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (130 mg, 1 *equiv.*, 213 µmol), acetato de potasio (31,3 mg, 1,5 *equiv.*, 319 µmol), y bis(pinacolato)diboro (97,3 mg, 1,8 *equiv.*, 383 µmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se desgasificó con nitrógeno, seguido por la adición de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$

(15,6 mg, 0,1 *equiv.*, 21,3 µmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 45 minutos y después a 100 °C durante 2 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/metanol = 100/0 a 100/15, con modificador de amoniaco) para dar 4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (140 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 658,8; t_R = 1,50 minutos. (Método C)

<u>Etapa 5: 4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-a][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-6-ol</u>

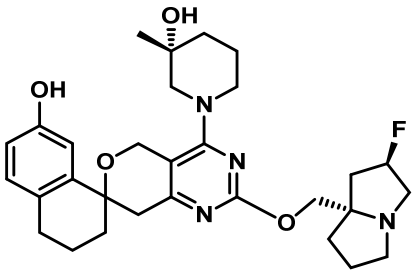
4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (140 mg, 1 *equiv.*, 213 µmol) y metanol (2 ml) y 1,4-dioxano (1 ml) se trató con NaOH acuoso (25,6 mg, 3 *equiv.*, 639 µmol, 1 M) y peróxido de hidrógeno (41,4 mg, 35 % en peso, 2 *equiv.*, 426 µmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se inactivó con

bicarbonato de sodio acuoso, tiosulfato de sodio acuoso, se diluyó con EtOAc y se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (ACCQPrep, agua/MeCN = 100/0 a 100/60, con un modificador de ácido fórmico 0,1 %) para dar 4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-ol (16 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 548,5; t_R = 1,25 minutos. (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,88-6,84 (m, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,65-4,76 (m, 2H), 4,50-4,61 (m, 4H), 4,00-4,17 (m, 3H), 3,58-3,69 (m, 1H), 3,31-3,43 (m, 2H), 3,19-3,30 (m, 1H), 2,91-3,18 (m, 4H), 2,71-2,79 (m, 1H), 1,90-2,37 (m, 10H).

Ejemplo 6: 2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-((R)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2H-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-ol (Compuesto 105a)



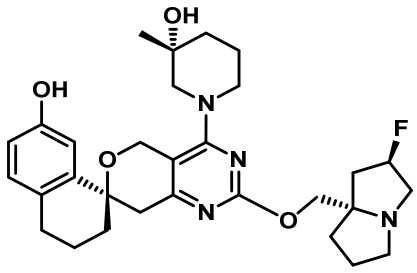
Una solución de hidróxido de potasio (15,4 mg, 85 % en peso, 3 *equiv.*, 0,233 mmol) en una mezcla 4:1 de dioxano 1,4 y agua (1,5 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió (3*R*)-1-(7-Bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (**compuesto intermedio 12**, 46,8 mg, 1 *equiv.*, 0,078 mmol) junto con $Pd_2(dba)_3$ (10,7 mg, 0,15 *equiv.*, 0,012 mmol) y t-BuXPhos (9,91 mg, 0,3 *equiv.*, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 6 horas y se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso, se diluyó con DCM (2 ml) y se extrajo con DCM (3 × 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, agua/MeCN con ácido fórmico 0,1 % = 100/0 a 0/100) para dar 2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-ol (16,2 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 540,0; t_R = 1,25 minutos. (Método C)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,98 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,72 – 6,64 (m, 1H), 5,71 – 5,45 (m, 1H), 4,87

– 4,58 (m, 2H), 4,50 (q, 3H), 4,04 – 3,64 (m, 5H), 3,57 – 3,38 (m, 2H), 3,38 – 3,30 (m, 2H), 3,30 – 3,17 (m, 2H), 3,04 (dd, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,86 – 2,66 (m, 2H), 2,66 – 2,47 (m, 2H), 2,47 – 2,25 (m, 3H), 2,25 – 1,87 (m, 4H), 1,85 – 1,58 (m, 1H), 1,22 (d, 3H).

Ejemplo 6a: (*R*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-ol (Compuesto 105c)

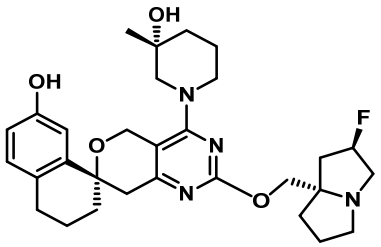


Los diastereómeros de 2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-ol se separaron mediante Chiralpak IC (20 × 250 mm, 5 µm, P/N 83345) en ACCQPrep en condiciones básicas (hidróxido de amonio 0,1 % en agua, hidróxido de amonio 0,1 % en MeCN), tiempo de retención 22 minutos, para proporcionar (*R*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-

il)metoxi)-4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-ol (**pico 1**) (4,4 mg) y (*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-ol (**pico 2**) (5,2 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 539,3 m/z; t_R = 6,63 minutos. (Columna: IC-U (3 × 100 mm, 1,6 µm, P/N 83U83; fase móvil A: NH_4OH al 0,1 % en MeCN; fase móvil B: NH_4OH 0,1 % en agua; 5 % a 95 % durante 10 minutos)

Ejemplo 6b: (*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-ol (Compuesto 105b)

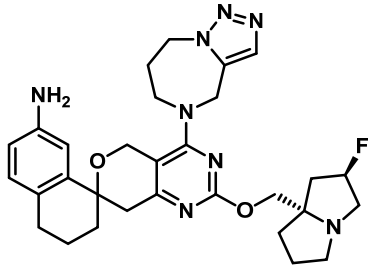


(*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-ol

(5,2 mg) se obtuvo del **Ejemplo 6a** como **Pico 2**: Chiralpak IC (20 × 250 mm, 5 µm, P/N 83345) en ACCQPrep en condiciones básicas (hidróxido de amonio 0,1 % en agua, hidróxido de amonio 0,1 % en MeCN), tiempo de retención 26 minutos.

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 539,3 m/z; t_R = 7,93 minutos. (Columna: IC-U (3 × 100 mm, 1,6 µm, P/N 83U83; fase móvil A: NH_4OH al 0,1 % en MeCN; fase móvil B: NH_4OH 0,1 % en agua; 5 % a 95 % durante 10 minutos)

Ejemplo 7: 4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (Compuesto 107a)



Se preparó 4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-amina de acuerdo con el **Procedimiento General A** con 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-

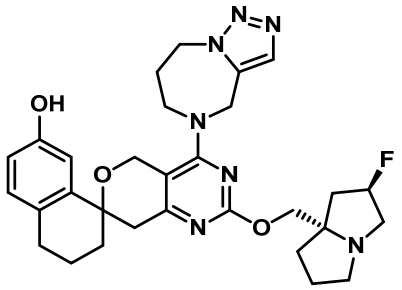
[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepina (101 mg, 1 *equiv.*, 729 µmol) como la amina apropiada. La mezcla de reacción se purificó a través de HPLC preparativa (columna C18; gradiente: MeCN de 5 % a 60 % en tampón de bicarbonato de amonio) para proporcionar 4'-(7,8-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (47 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 561,4 m/z, t_R = 0,69 minutos. (Método A)

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,58 (1H, s), 6,77 (1H, d), 6,54 (1H, d), 6,45 (1H, dd), 5,26 (1H, d), 4,71-4,83 (5H, m), 4,65 (2H, m), 4,48 (1H, d), 3,91 (1H, dd), 3,83 (3H, m), 3,00-3,08 (4H, m), 2,73-2,88 (3H, m), 2,60 (1H, m), 1,65-2,14 (12H, m).

^{19}F RMN (DMSO, 376 MHz): δ -172,0.

Ejemplo 8: 4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-ol (Compuesto 108a)



Etapa 1: 7-bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

7-Bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (300 mg, 1 *equiv.*, 729 µmol) y 5,6,7,8-tetrahidro-4*H* -[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepina (101 mg, 1 *equiv.*, 729 µmol) en EtOH (3,64 ml) se trató con DIPEA (753 mg, 8 *equiv.*, 5,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 7-bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (256 mg) que fue usado sin purificación adicional.

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 515,0 m/z; t_R = 1,95 minutos (Método C).

Etapa 2: 7-bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

7-bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-a][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (250 mg, 1 *equiv.*, 0,49 mmol) en metanol (4 ml) y agua (2 ml) se trató con Oxona (599 mg, 2 *equiv.*, 0,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio, se diluyó con EtOAc y se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 7-bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (277,6 mg) que fue usado sin purificación adicional.

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 547,3 m/z; t_R = 1,87 minutos (Método C).

Etapa 3: 7-bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

El hidruro de sodio (15 mg, 3 *equiv.*, 0,38 mmol) se suspendió en THF (0,35 ml) seguido de la adición gota a gota de ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (60 mg, 0,38 mmol) en THF (0,63 ml). 7-Bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H* -[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (69 mg, 1 *equiv.*, 100 µmol) en DMF (0,63 ml) se trató mediante la adición gota a gota de la solución de alcóxido preparada, y la mezcla resultante se agitó durante 90 minutos a 50 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso y después se diluyó con EtOAc, y se extrajo con EtOAc (3 × 1 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH = 100/0 a 10/2) para dar 7-bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'pirano-[4,3-*d*]pirimidina] (42 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 626,0 m/z; t_R = 1,46 minutos. (Método C)

<u>Etapa 4: 4'-(7,8-Dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-7-(4,4,5,5-tetrametil-</u>

1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

7-Bromo-4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (77 mg, 1 *equiv.*, 120 µmol), acetato de potasio (18 mg, 1,5 *equiv.*, 180 µmol), y bis(pinacolato)diboro (56 mg, 1,8 *equiv.*, 220 µmol) en 1,4-dioxano (1,2 ml) se desgasificó con nitrógeno, seguido por la adición de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (9,0 mg, 0,1 *equiv.*, 12 µmol). La mezcla se calentó hasta 95 °C durante toda la noche y se filtró a través de un tapón de sílice para proporcionar 4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (150 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 673,0 m/z; t_R = 1,49 minutos (Método C).

Etapa 5: 4'-(7,8-Dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-ol

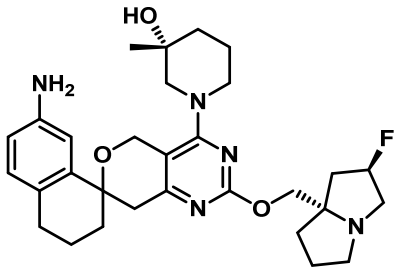
4'-(7,8-Dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (150 mg, 20 % en peso, 1*equiv*., 0,045 mmol) en metanol (425 µL) y 1,4-dioxano (213 µL) se enfrió a 0 °C y se trató con peróxido de hidrógeno (6,08 mg, 50 % en peso, 2 *equiv*., 0,089 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso y tiosulfato de sodio. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). Las capas orgánicas se secaron y purificaron mediante HPLC ACCQPrep (ácido fórmico 0,1 % en agua, ácido fórmico 0,1 % en MeCN, 4 ml/min; gradiente: B del 25 % al 35 % durante 27 minutos y después B al 100 % a 32 minutos), para proporcionar 4'-(7,8-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo [1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[nafthaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-ol (4,5 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 563,3 m/z; t_R = 1,27 minutos (Método C).

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,48 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 6,66-6,70 (m, 2H), 5,42 (d, 1H), 4,79-4,82 (m, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,52-4,56 (m, 1H), 4,18-4,29 (m, 2H), 3,86-4,03 (m, 2H), 3,49-3,63 (m, 3H), 3,17-

3,26 (m, 1H), 2,88-3,05 (m, 2H), 2,67-2,84 (m, 2H), 2,32-2,50 (m, 2H), 2,22-2,27 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 5H), 1,93-2,06 (m, 4H), 1,74 (m, 1H).

Ejemplo 9: (3R)-1-(7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2H-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (Compuesto 113a)



Etapa 1: (4'-((R)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2H-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

(3*R*)-1-(7-bromo'-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (251 mg, 1 *equiv*., 0,51 mmol), carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 2,5 *equiv*., 1,3 mmol), $Pd(OAc)_2$ (12 mg, 0,1 *equiv*., 0,051 mmol), Xanthphos (44 mg, 0,15 *equiv*.,0,076 mmol) y carbonato de cesio (500 mg, 3 *equiv*., 1,54 mmol) se purgaron con gas nitrógeno en un vial seguido por la adición de 1,4-dioxano (2,1 ml). El matraz sellado se calentó a 100 °C durante 1

hora. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, heptanos/EtOAc = 100/0 a 0/100, modificador de DCM al 5 %) para dar (4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (138 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 527,8 m/z; t_R = 2,65 minutos (Método E).

<u>Etapa 2: (2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo</u>

(4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (138 mg, 90 % en peso, 1 *equiv.*, 0,24 mmol) en metanol (1,57 ml) y agua (786 µl) se trató con Oxona (290 mg, 2 *equiv.*, 0,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron

para dar (4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano [4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (130 mg) que fue usado sin purificación adicional.

Hidruro de sodio (28 mg, 60 % en peso, 3 *equiv.*, 0,70 mmol) se suspendió en THF (1,2 ml) seguido de la adición gota a gota de ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (111 mg, 3 *equiv.*, 0,70 mmol). (4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (130 mg, 1 *equiv.*, 0,23 mmol) en THF (1,2 ml) se trató mediante la adición gota a gota de la solución de alcóxido preparada, y la mezcla resultante se agitó durante 90 minutos a 50 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso y después se diluyó con EtOAc, y se extrajo con EtOAc (3 × 1 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentró hasta obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (ACCQPrep, Columna de preparación XSelect CSH C18 OBD, 130 Å, 5 µm, 19 mm × 250 mm, P/N: 186005492 con fases móviles ácidas (fase móvil A = 0,1 % v/v de hidróxido de amonio en agua, fase móvil B = hidróxido de amonio 0,1 % v/v en acetonitrilo)) para dar (2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-

3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (26,3 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 638,7 m/z; t_R = 1,42 minutos (Método C).

Etapa 3: (3*R*)-1-(7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol

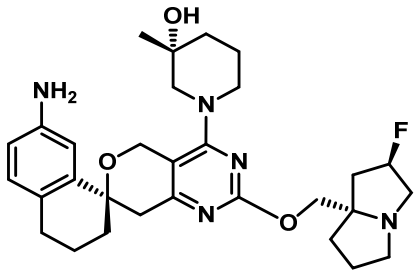
(2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (33,2 mg, 1 *equiv.*, 52,1 µmol) en 1,4-dioxano (521 µl) se trató con HCl (19 mg, 4 N, 10 *equiv.*, 521 µl). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener (3*R*)-1-(7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol como producto crudo (30 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 538,5 m/z; t_R = 1,07 minutos (Método C).

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,49 – 7,40 (d, 1H), 7,29 – 7,13 (m, 2H), 5,56 (d, 0,5H), 5,44 (d, 0,5H), 4,96 (d, 1H), 4,77 – 4,44 (m, 3H), 3,97 – 3,70 (m, 3H), 3,68 – 3,44

(m, 2H), 3,33 (dd, 2H), 3,15 (d, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,80 (d, 2H), 2,73 – 2,31 (m, 4H), 2,29 – 2,07 (m, 3H), 2,07 – 1,82 (m, 2H), 1,82 – 1,58 (m, 4H), 1,26 – 1,10 (m, 4H).

Ejemplo 9a: (*R*)-1-((*R*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (Compuesto 113b)



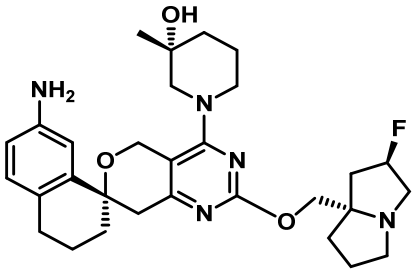
Los diastereómeros de (3*R*)-1-(7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol se separaron en condiciones básicas (ACCQPrep, Fase móvil A = 0,1 % v/v de hidróxido de amonio en agua, hidróxido de amonio al 0,1 % v/v en acetonitrilo) en Chiralcel OD (21 × 250 mm, 5 µm, P/N 14745)) para dar el producto (*R*)-1-((*R*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (**pico 1**) (9,4 mg) y (*R*)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-

fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (**pico 2**) (6,9 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$= 538,3 m/z; t_R = 2,26 minutos (Método J)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,92 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,30 – 3,09 (m, 4H), 3,07 – 2,88 (m, 4H), 2,83 – 2,66 (m, 2H), 2,21 – 2,09 (m, 3H), 2,07 – 1,72 (m, 10H), 1,62 – 1,46 (m, 2H). 1,26 (s, 3H).

Ejemplo 9b: (*R*)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (Compuesto 113c)



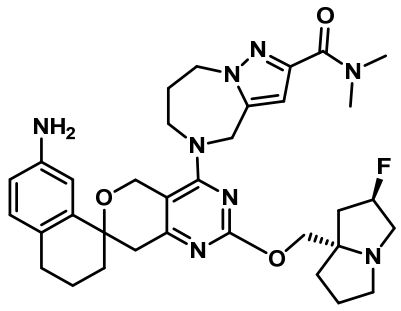
(*R*)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilpiperidin-3-ol (9,4 mg) se

obtuvo del **Ejemplo 9a**, como **Pico 2**: (ACCQPrep, fase móvil A = hidróxido de amonio 0,1 % v/v en agua, hidróxido de amonio 0,1 % v/v en acetonitrilo) en Chiralcel OD (21 × 250 mm, 5 µm, P/N 14745)).

LCMS: ESI $[M+H]^+$= 538,3 m/z; t_R = 1,82 minutos (Método J)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,92 (d, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,19-3,30 (m, 2H), 3,01-3,18(m, 2H), 2,89-3,01 (m, 4H), 2,64-2,82 (m, 2H), 2,09-2,27 (m, 3H), 1,65-2,08 (m, 10H), 1,46-1,62 (m, 2H), 1,23 (s, 3H).

Ejemplo 10: 5-(7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 114a)



Etapa 1: 5-(7-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-

dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

7-Bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[nafthaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (266 mg, 1 *equiv.*, 0,65 mmol) y *N,N*-dimethil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (404 mg, 3 *equiv.*, 1,94 mmol) en etanol (3,23 ml) se trataron con DIPEA (418 mg, 5 *equiv.*, 3,23 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 9 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 40 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH = 100/0 a 100/20) para dar 5-(7-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (251 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 585,0 m/z; t_R = 1,88 minutos. (Método C)

Etapa 2:(4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

5-(7-Bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (250,8 mg, 1 *equiv.*, 0,43 mmol), carbamato de *terc*-butilo (126 mg, 3 *equiv.*, 1,07 mmol), $Pd(OAc)_2$ (9,65 mg, 0,1 *equiv.*, 0,043 mmol), XantPhos (37,30 mg, 0,15 *equiv.*, 0,065 mmol) y carbonato de cesio (420 mg, 3 *equiv.*, 1,29 mmol) en un matraz se purgaron con nitrógeno y se captaron en 1,4-dioxano (4,3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2,5 horas. Tras el tratamiento estándar, la mezcla se purificó después mediante cromatografía en columna (SiO_2, heptanos/EtOAc = 100/0 a 0/100, modificador de MeOH 1 %) para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (111 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,71 (d, 1), 4,48-4,61 (m, 3H), 4,41-4,48 (bs, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,04-3,18 (m, 4H), 2,93-3,01 (m, 1H), 2,70-2,89 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,16 (s, 2H), 1,93-2,10 (m, 3H), 1,69-1,81 (m, 1H), 1,60 (s, 1H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 3: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-

fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

(4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (100,5 mg, 1 *equiv*., 162 µmol) en metanol (1,44 ml) y agua (721 µl) se trató con Oxona (199 mg, 2 *equiv*., 324 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (125 mg) que fue usado sin purificación adicional.

Hidruro de sodio (13,8 mg, 60 % en peso, 3 *equiv*., 0,57 mmol) se suspendió en THF (1,16 ml) seguido de la adición gota a gota de ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (91,2 mg, 3 *equiv*., 573 µmol). (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-il)carbamato de *terc*-

butilo (125 mg, 1 *equiv.*, 0,19 mmol) en THF (955 µl) se trató mediante la adición gota a gota de la solución de alcóxido preparada, y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a 50 °C. La reacción se inactivó mediante adición de cloruro de amonio acuoso, se diluyó con EtOAc y se extrajo con EtOAc (3 × 1 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna de preparación XSelect CSH C18 OBD, 130 Å, 5 µm, 19 mm × 250 mm, P/N: 186005492 con fases móviles básicas (fase móvil A = 0,1 % v/v de hidróxido de amonio en agua, Fase móvil B = hidróxido de amonio 0,1 % v/v en acetonitrilo)) para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (57 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 – 7,20 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,64 – 4,50 (m, 3H), 4,47 – 4,40 (m, 2H), 4,07 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,86 – 3,80 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,27 – 3,20 (m, 2H), 3,18 – 3,05 (m, 5H), 3,01 – 2,91 (m, 2H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,78 – 2,68 (m, 1H), 2,32 – 2,12 (m, 5H), 2,08 – 1,65 (m, 8H), 1,45 (d, 9H).

Etapa 4: 5-(7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

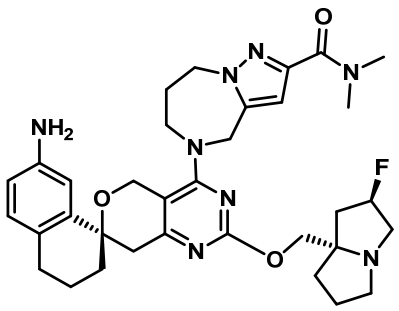
(4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (57 mg, 1 *equiv.*, 0,078 mmol) en cloroformo (0,78 ml) se trató con 4 N HCl (43 mg, 15 *equiv.*, 1,2 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para obtener 5-(7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (47,6 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$= 631,6 m/z; t_R = 1,10 minutos (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,42 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,50 (d, 1H), 5,07 – 4,83 (m, 3H), 4,73 – 4,60 (m, 3H), 4,58 – 4,44 (m, 3H), 4,34 – 4,19 (m, 1H), 3,97 – 3,70 (m, 4H), 3,39 – 3,30 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,04 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,92 – 2,73

(m, 2H), 2,72 – 2,50 (m, 2H), 2,50 – 2,35 (m, 1H), 2,31 – 1,92 (m, 9H), 1,80 – 1,68 (m, 1H).

Ejemplo 10a: 5-((*R*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 114b)



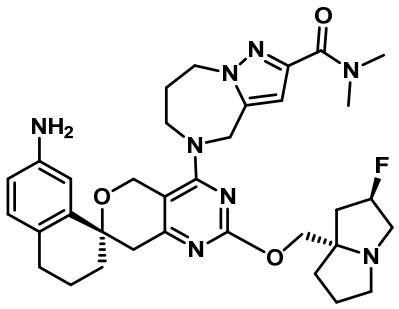
Los diastereómeros de 5-(7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida se separó en condiciones básicas (ACCQPrep, fase móvil A = 0,1 % v/v de hidróxido de amonio en agua, fase móvil B = hidróxido de amonio 0,1 % v/v en acetonitrilo, Chiralcel OD (21 × 250 mm, 5 µm, P/N 14745) para dar 5-((*R*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-

d]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 1**) (5,2 mg, 86 % *ee*) y 5-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 2**) (10,6 mg, 98 % *ee*)).

LCMS: ESI $[M+H]^+$= 631,4 m/z; t_R = 6,04 minutos (Método J)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,91 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,82 – 4,69 (m, 3H), 4,58 – 4,45 (m, 3H), 4,15 – 4,04 (m, 2H), 4,00 – 3,87 (m, 2H), 3,30 – 3,18 (m, 4H), 3,04 (d, 5H), 2,86 (d, 1H), 2,82 – 2,62 (m, 2H), 2,35 – 1,80 (m, 13H), 1,74 (dt, 1H).

Ejemplo 10b: 5-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 114c)



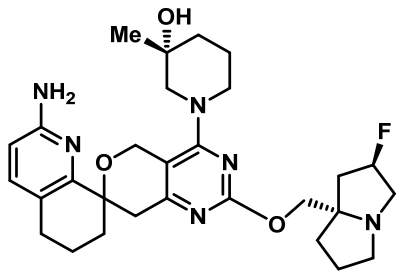
5-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (10,6 mg, 98 % de *ee*) se obtuvo del **ejemplo 10a**, como **pico 2**: (ACCQPrep, fase móvil A = hidróxido de amonio al 0,1 % v/v en agua, fase móvil B = hidróxido de amonio al 0,1 % v/v en acetonitrilo, Chiralcel OD (21 × 250 mm, 5 µm, P/N 14745)).

LCMS: ESI $[M+H]^+$= 631,4 m/z; t_R = 7,70 minutos (Método J)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,91 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 4H), 4,62 – 4,43 (m, 3H), 4,12 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,29 – 3,15 (m, 2H), 3,04 (d, 6H), 2,86 (d, 1H), 2,81 – 2,62 (m, 2H), 2,31 – 1,83 (m, 13H), 1,74 (dt, 1H).

Ejemplo 11: (3*R*)-1-(2'-amino-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6',7',8-

tetrahidro-5'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,8'-quinolin]-4-il)-3-metilpiperidin-3-ol (Compuesto 110a)



Etapa 1: (3*R*)-3-metil-1-(2-(metiltio)-5,6',7',8-tetrahidro-5'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,8'-quinolin]-4-il)piperidin-3-ol

A una solución de 4-cloro-2-(metiltio)-5,6',7',8-tetrahidro-5'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,8'-quinolina] (260 mg, 1 *equiv*, 0,78 mmol) en etanol (3,1 ml) se añadieron (*R*)-3-metilpiperidin-3-ol (179 mg, 2 *equiv*, 1,56 mmol) y DIPEA (407 µl, 3 *equiv*, 2,36 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta un residuo, que se diluyó con DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM (× 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar (3*R*)-3-metil-1-(2-(metiltio)-5,6',7',8-tetrahidro-5'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,8'-quinolin]-4-il)piperidin-3-ol (280 mg) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 413,3, t_R = 1,25 minutos (Método C)

Etapa 2: 4-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-2-(metilsulfonil)-5,6',7',8-tetrahidro-5'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,8'-quinolina]-1'-óxido

El ácido 3-clorobenzoperoxoico (669 mg, 70 % en peso, 4 *equiv*, 2,72 mmol) se añadió a (3*R*)-3-metil-1-(2-(metiltio)-5,6',7',8-tetrahidro-5'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,8'-quinolin]-4-il)piperidin-3-ol (280 mg, 1 *equiv*, 0,68 mmol) en DCM (3,4 ml) a 0 °C en una porción. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico adicional (669 mg, 70 % en peso, 4 *equiv*, 2,72 mmol) en una porción. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, se diluyó con DCM y después se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de RediSep Rf Gold 24 g; elución de gradiente de

0:100 de MeOH:DCM a 15:85 de MeOH:DCM) para dar 4-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-2-(metilsulfonil)-5,6',7',8-tetrahidro-5'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,8'-quinolina]-1'-óxido (208 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 461,3, t_R = 1,38 minutos (Método C)

Etapa 3: 2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-5,6',7',8-tetrahidro-5'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,8'-quinolina]-1'-óxido

((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (62 mg, 0,9 *equiv*, 0,39 mmol) se añadió a una solución agitada de 4-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-2-(metilsulfonil)-5,6',7',8-tetrahidro-5'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,8'-quinolina]-1'-óxido (200 mg, 1 *equiv*, 0,43 mmol) en THF (1,7 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta –20 °C, y se añadió gota a gota *terc*-butóxido de potasio (868 µl, 1 M, 2 *equiv*, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a –20 °C durante 1 hora y a 0 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (× 2) y con DCM (× 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron hasta formar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de

gel de sílice RediSep Rf Gold 24 g; elución de gradiente de una solución premezclada 0:100 compuesta por NH_4OH al 2,5 % en 20 % de MeOH/DCM:DCM a una solución mezclada 60:40 previamente compuesta por NH_4OH al 2,5 % en 20 % de MeOH/DCM:DCM) para proporcionar 2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-5,6',7',8-tetrahidro-5'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,8'-quinolina]-1'-óxido (160 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 540,3, t_R = 1,05 minutos (Método C)

Etapa 4: (3*R*)-1-(2'-amino-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6',7',8-tetrahidro-5'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,8'-quinolin]-4-il)-3-metilpiperidin-3-ol

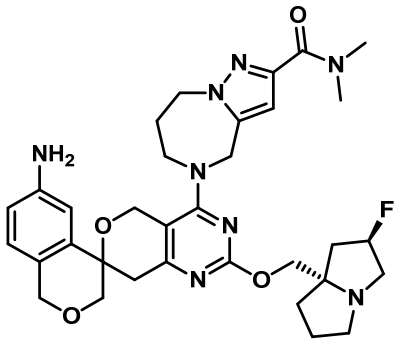
La piridina (72 µl, 10 *equiv*, 0,89 mmol) se añadió a una solución agitada de 2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-((*R*)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-5,6',7',8-tetrahidro-5'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,8'-quinolina]-1'-óxido (50 mg, 1 *equiv*, 0,09 mmol) en DCM (0,8 ml). Se añadió gota a gota trifluoroacético anhídrido (75 µl, 6 *equiv*, 0,53 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad y se diluyó con etanol (0,8 ml) y

etanolamina (108 µl, 20 *equiv*, 1,78 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el etanol, y el residuo resultante se diluyó con DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM (× 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron hasta formar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice RediSep Rf Gold 12 g; elución de gradiente de una solución premezclada 0:100 compuesta por NH_4OH al 2,5 % en 20 % de MeOH/DCM:DCM a una solución premezclada de 20:80 a 40:60 compuesta por NH_4OH al 2,5 % en 20 % de MeOH/DCM:DCM; el producto deseado eluye aproximadamente en 30 %) para dar (3*R*)-1-(2'-amino-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6',7',8-tetrahidro-5'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,8'-quinolin]-4-il)-3-metilpiperidin-3-ol (37 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 539,3, t_R = 1,44 minutos (Método E)

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,36 – 5,16 (m, 1H), 4,70 – 4,53 (m, 2H), 4,26 (d, 2H), 4,13 (dd, 1H), 4,01 (t, 1H), 3,80 – 3,58 (m, 3H), 3,49 (dd, 1H), 3,35 – 3,11 (m, 3H), 3,05 – 2,87 (m, 3H), 2,78 – 2,59 (m, 3H), 2,29 – 2,06 (m, 4H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,97 – 1,69 (m, 7H), 1,60 – 1,45 (m, 2H), 1,22 (d, 3H).

Ejemplo 12: 5-(6-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 118a)



Etapa 1: 5-(6-bromo-2'-(metiltio)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

Una mezcla de 6-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (200 mg, 1 *equiv*, 0,48 mmol), *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, HCl (296 mg, 2,5 *equiv*, 1,21 mmol), MeCN (5,0 ml) y DIPEA (505 µl, 6,0 *equiv*, 2,90 mmol) se agitó a 65 °C durante 72 horas. La temperatura de reacción se aumentó después hasta 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó

con agua (20 ml × 2). Después, la capa orgánica se filtró sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (cartucho de SiO_2 de 10 g, metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar 5-(6-bromo-2'-(metiltio)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepino-2-carboxamida (205 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,88 – 4,62 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 4,50 – 4,41 (m, 2H), 3,96 – 3,76 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,00 (d, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,16 (dd, 2H), 1,59 (s, 2H).

Etapa 2: 5-(6-bromo-2'-(metilsulfonil)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

La Oxona (980 mg, 45 % en peso, 2,05 *equiv*., 0,718 mmol) se añadió a 5-(6-bromo-2'-(metiltio)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (205 mg, 1,0 *equiv*, 0,35 mmol) en metanol (5 ml) y agua (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo seguido de

diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir 5-(6-bromo-2'-(metilsulfonil)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (197 mg) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 619,3, t_R = 2,46 minutos (Método E)

Etapa 3: 5-(6-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

NaH (51,0 mg, 60 % en peso, 4 *equiv*, 1,28 mmol) se añadió a ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (254 mg, 5 *equiv*, 1,60 mmol) en THF seco (5 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió 5-(6-bromo-2'-(metilsulfonil)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (197 mg, 1 *equiv*, 0,319 mmol) en THF seco (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (20 ml × 2). Después, la capa orgánica

se filtró sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida a un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de SiO_2 de 25 g, metanol al 0-20 % en diclorometano) para dar 5-(6-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (181 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (m, 1H), 7,43 – 7,39 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,67 – 4,60 (m, 3H), 4,48 – 4,43 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,93 – 3,80 (m, 4H), 3,30 – 3,17 (m, 6H), 3,07 (s, 3H), 2,98 (m, 3H), 2,29 – 2,09 (m, 5H), 1,96 (m, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -173,00.

Etapa 4: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

Una suspensión desgasificada de 5-(6-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (30 mg, 1,0

equiv, 0,043 mmol), carbamato de *terc*-butilo (10 mg, 2,0 *equiv*, 0,086 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,9 mg, 0,2 *equiv*, 0,086 mmol), carbonato de cesio (42 mg, 3,0 *equiv*, 0,130 mmol), y 2-(diciclohexilfosfanil)-2',4',6'-tris(isopropil)bifenilo (8,2 mg, 0,4 *equiv*, 0,017 mmol) en 1,4-dioxano seco (1,0 ml) se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se filtró sobre sulfato de sodio y se concentró hasta obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de SiO_2 de 10 g, metanol al 0-20 % en diclorometano) para proporcionar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (36 mg, 0,049 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 – 7,33 (m, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 7,02 – 6,91 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,87 – 4,74 (m, 2H), 4,71 – 4,55 (m, 4H), 4,48 – 4,39 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,87 – 3,73 (m, 3H), 3,52 (s, 1H), 3,32 (m, 5H), 3,06 (s, 3H), 3,01 – 2,87 (m, 2H), 2,39 – 2,20 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,43 (m, 9H).

Etapa 5: 5-(6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-

il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

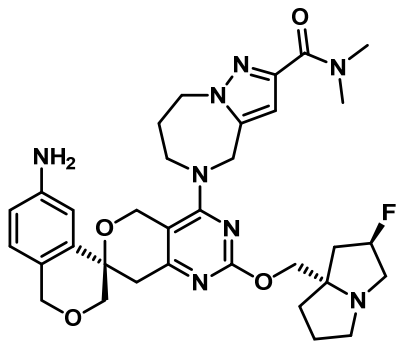
HCl (150 µl, 4,0 M en 1,4-dioxano, 15 *equiv*, 0,60 mmol) se añadió a (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (30 mg, 1 *equiv*, 0,041 mmol) en $CDCl_3$ (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas y se concentró para dar 5-(6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (29 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 633,5, t_R = 1,22 minutos (Método E)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,85 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,76 – 4,67 (m, 4H), 4,48 (m, 2H), 4,39 – 4,29 (m, 2H), 3,90 (m, 5H), 3,68 (m, 3H), 3,07 (m, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,66 (s, 5H), 2,50 – 2,42 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,13 (m, 3H).

Ejemplo 12a: 5-((*R*)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-4'-

il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 118c)



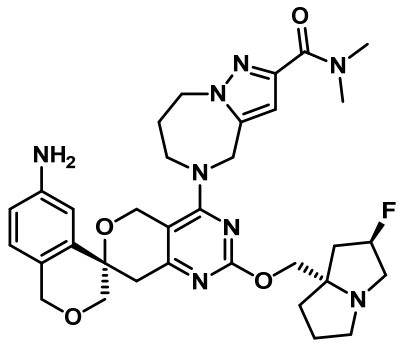
Los diastereómeros de 5-(6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida se separaron por SFC mediante el uso de la columna ChiralCel OJ-H 21 × 250 mm. Fase móvil isocrática: metanol al 35 %, TEA al 0,25 % en CO_2 a un régimen de flujo de 70 ml/min para proporcionar 5-((*R*)-6-*a*mino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**Pico 1**) y 5-((*S*)-6-*a*mino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-

il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**Pico 2**).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 633,3, t_R = 1,25 minutos (ChiralCel OJ-H, 4,6x100 mm, fase móvil: metanol al 35 % con DEA al 0,25 % en CO_2; 2,5 ml/min).

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,86 (m, 1H), 6,71 – 6,67 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,82 – 4,65 (m, 7H), 4,49 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,97 – 3,83 (m, 4H), 3,27 – 3,16 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,22 – 2,07 (m, 6H), 1,96 (m, 3H), 1,89 – 1,83 (m, 1H).

Ejemplo 12b: 5-((S)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 118b)



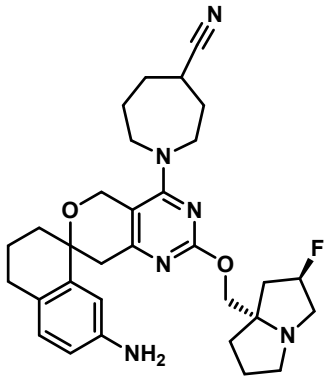
5-((*S*)-6-*a*mino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5',8'-

dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida se obtuvo del **ejemplo 12a**, como **pico 2**: por SFC mediante el uso de la columna ChiralCel OJ-H 21 × 250 mm. Fase móvil isocrática: metanol al 35 %, TEA al 0,25 % en CO_2 a un régimen de flujo de 70 ml/min.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 633,3, t_R = 1,99 minutos. (ChiralCel OJ-H, 4,6x100 mm, fase móvil: metanol al 35 % con DEA al 0,25 % en CO_2; 2,5 ml/min).

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,85 (m, 1H), 6,69 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,27 (m,1H), 4,82 – 4,65 (m, 7H), 4,49 (m, 2H), 4,13 – 4,02 (m, 2H), 3,88 (m, 5H), 3,26 – 3,14 (m, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,03 – 2,87 (m, 4H), 2,28 – 2,06 (m, 6H), 2,01 – 1,83 (m, 4H).

Ejemplo 13: 1-(7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo (Compuesto 149a)

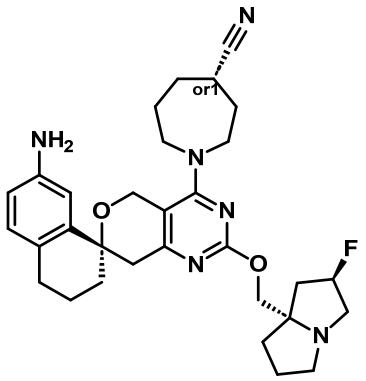


1-(7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo se preparó de acuerdo con el **procedimiento general A** mediante el uso de la sal del ácido *p*-toluenosulfónico de la sal de azepano-4-carbonitrilo (40 mg, 3 *equiv*, 0,32 mmol). El material se purificó mediante purificación preparativa en fase inversa con una columna C-18 Biotage en amortiguador básico para proporcionar 1-(7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo (20 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 547,3, t_R = 4,04 minutos (Método I)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,74 (d, 1H), 6,56 (t, 1H), 6,47 – 6,37 (m, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,85 – 4,64 (m, 3H), 4,48 (dd, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,89 – 3,78 (m, 1H), 3,68 – 3,41 (m, 4H), 3,14 – 2,93 (m, 4H), 2,90 – 2,69 (m, 3H), 2,65 – 2,51 (m, 2H), 2,14 – 2,04 (m, 2H), 2,02 – 1,67 (m, 13H), 1,62 (q, 1H).

Ejemplo 13a: (*S**)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo (Compuesto 149b)



Etapa 1: *Rel*-(*S*)-4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo

El cloroformiato de bencilo (0,80 ml, 2,0 *equiv*, 7,0 mmol) se añadió a una solución de azepano-4-carbonitrilo (0,35 g, 1 *equiv*, 2,8 mmol) y DIPEA (1,2 ml, 2,5 *equiv*, 7,0 mmol) en diclorometano (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró hasta un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna Redisep de 12 g mediante el uso de hexanos 25-30 % en acetato de etilo) para proporcionar bencilo 4-cianoazepano-1-carboxilato (0,13 g). Los enantiómeros de bencilo 4-cianoazepano-1-carboxilato se separaron por SFC quiral (columna: i-amilosa-3; 21,2×250 mm; 5 mm; fase móvil A: MeOH 50 % a 30 ml/min durante 10 minutos) para proporcionar *rel*-(*S*)-4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo (**pico 1**) y *rel*-(*R*)-4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo (**pico 2**).

Pico 1: HPLC: t_R = 1,74 minutos (columna: i-amilosa-3, 4,6 x 250 mm; 5 mm; fase móvil A: MeOH 50 % a 4 ml/min durante 5 minutos)

Etapa 2: *rel*-(*S*)-azepano-4-carbonitrilo

El hidróxido de paladio sobre carbono (90 mg, 20 % en peso, 0,3 *equiv*, 0,13 mmol) se añadió a *rel*-(*S*)-4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo (**Pico 1**, 110 mg, 1 *equiv*, 0,43 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se filtró a través de un lecho de Celite, se concentró y se secó para proporcionar *rel*-(*S*)-azepano-4-carbonitrilo (45 mg, 0,36 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,97-2,82 (m; 4H), 2,09-1,55 (m; 6 H).

Etapa 3: (*S**)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo

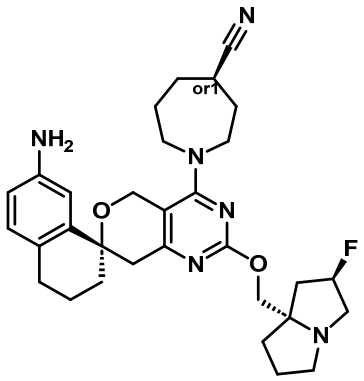
(*S**)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo se preparó de acuerdo con el **procedimiento general A** mediante el uso de *rel*-(*S*)-azepano-4-carbonitrilo (40 mg, 0,32 mmol) para proporcionar (*S**)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-

tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo (15 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 547,3 m/z; t_R = 4,07 minutos. (Método I)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,74 (d, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 6,42 (dd, 1 H), 5,24 (d, 1 H), 4,48-4,76 (m, 4 H), 3,88 (dd, 2 H), 3,40-3,66 (m, 3H), 2,70-3,04 (m, 6 H), 2,58 (s, 2 H), 1,61-2,05 (m, 16 H).

Ejemplo 13b: (*R**)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo (Compuesto 149c)



Etapa 1: *Rel*-(*R*)-4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo

El cloroformiato de bencilo (0,80 ml, 2,0 *equiv*, 7,0 mmol) se añadió a una solución de azepano-4-carbonitrilo (0,35 g, 1 *equiv*, 2,8 mmol) y DIPEA (1,2 ml, 2,5 *equiv*, 7,0 mmol) en diclorometano (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después, la

mezcla de reacción se concentró hasta un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna Redisep de 12 g mediante el uso de hexanos 25-30 % en acetato de etilo) para proporcionar bencilo 4-cianoazepano-1-carboxilato (0,13 g). Los enantiómeros de bencilo 4-cianoazepano-1-carboxilato se separaron por SFC quiral (columna: i-amilosa-3; 21,2×250 mm; 5 mm; fase móvil A: MeOH 50 % a 30 ml/min durante 10 minutos) para proporcionar *rel*-(*S*)-4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo (**pico 1**) y *rel*-(*R*)-4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo (**pico 2**).

Pico 2: HPLC: t_R = 2,16 minutos (columna: i-amilosa-3, 4,6 x 250 mm; 5 mm; fase móvil A: MeOH 50 % a 4 ml/min durante 5 minutos)

Etapa 2: *rel*-(*R*)-azepano-4-carbonitrilo

El hidróxido de paladio sobre carbono (90 mg, 20 % en peso, 0,3 *equiv*, 0,13 mmol) se añadió a rel-(*R*)-4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo (**Pico 2**, 110 mg, 1 *equiv*, 0,43 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se filtró a través de un lecho de Celite, se concentró y se secó para proporcionar *rel*-(*R*)-azepano-4-carbonitrilo (45 mg, 0,36 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,03-2,58 (m; 4H), 2,07-1,45 (m; 6 H).

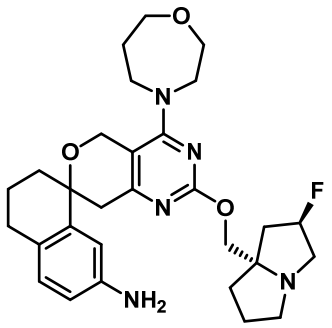
Etapa 3: (*R**)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo

(*R**)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo se preparó de acuerdo con el **procedimiento general A** mediante el uso de *rel*-(*R*)-azepano-4-carbonitrilo (35 mg, 0,28 mmol) para proporcionar (*R**)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo (2,5 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 547,4 m/z; t_R = 4,04 minutos. (Método I)

^{1}H RMN (400 MHz, *CD_3OD*): δ 6,89 (d, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 6,63 (dd, 1 H), 5,34-5,49 (m, 1 H), 4,84-4,93 (m, 1 H), 4,61 (d, 1 H), 4,24-4,37 (m, 2 H), 3,49-3,85 (m, 6 H), 3,06-3,20 (m, 2 H), 2,84-3,05 (m, 2 H), 2,68-2,75 (m, 2 H), 1,81-2,34 (m, 17 H).

Ejemplo 14: 2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (Compuesto 136a)

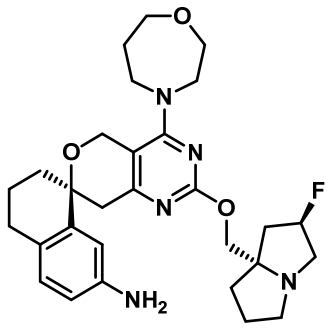


2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina se preparó de acuerdo con el **procedimiento general A** mediante el uso de (2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-oxo-3,3',4,4',5',8'-hexahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,23 mmol) y 1,4-oxazepano (35 mg, 0,34 mmol, 1,5 *equiv.*). La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Gemini NX-C18 de 5 mm, 110 Å, 100×30 mm, 45 ml/min; NH_4CO_3/MeCN 10 mM; 35-100 %) para proporcionar 2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (20 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 524,3, t_R = 1,57 minutos (Método B)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,76 (d, 1H); 6,57 (s, 1H), 6,43 (dd, 1H), 5,19-5,34 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,58 (dd, 2H), 3,93 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,59-3,70 (m, 8H), 3,06 (s, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,74-2,89 (m, 3H), 2,55-2,67 (m, 3H), 1,69-2,04 (m, 11H).

Ejemplo 14a: (*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (Compuesto 136b)



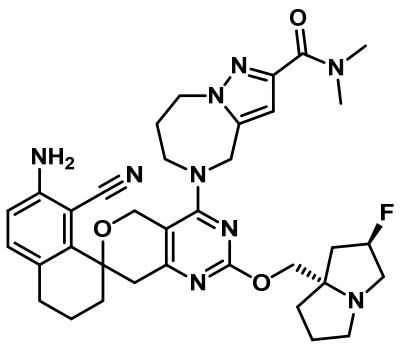
(*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina se preparó de acuerdo con el **procedimiento general A** mediante el uso de ((*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-oxo-3,3',4,4',5',8'-hexahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,30 mmol) y 1,4-

oxazepano (46 mg, 0,45 mmol, 1,5 *equiv.*) y se purificó por HPLC preparativa (columna C18 Biotage 12 g; NH_4CO_3/MeCN 10 mM) para proporcionar (*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (31 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ 524,4 m/z, t_R = 3,85 minutos (Método I)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,73 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,66 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,69 (d, 2H), 3,67 – 3,46 (m, 5H), 3,15 – 2,92 (m, 3H), 2,91 – 2,68 (m, 3H), 2,56 (t, 2H), 2,17 – 1,96 (m, 2H), 1,96 – 1,52 (m, 9H).

Ejemplo 15: 5-(7-Amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 158a)



Etapa 1: 5-(8-bromo-7-(dibencilamino)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

DIPEA (1,70 g, 2,30 ml, 8 *equiv*, 13,2 mmol) se añadió a una suspensión de *N*,*N*-dibencil-8-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (1,00 g, 1 *equiv*, 1,65 mmol) y clorhidrato de *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (605 mg, 1,5 *equiv*, 2,47 mmol) en DMF (33 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 120 °C durante 18 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (80 g, DCM/EtOAc al 0-50 % a DCM/metanol al 0-10 %) para dar 5-(8-bromo-7-(dibencilamino)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (719 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 778,3, t_R = 2,15 minutos (Método B).

Etapa 2: 5-(8-ciano-7-(dibencilamino)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

El cianuro de cobre (I) (578 mg, 10 *equiv*, 6,46 mmol) se añadió a una solución de 5-(8-bromo-7-(dibencilamino)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (503 mg, 1 *equiv*, 0,646 mmol) en DMF (12,9 ml) y se agitó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se concentró hasta un residuo, que se trató con DCM/agua. Se añadió una solución de NH_4OH/MeOH concentrado (1:1) hasta que se observó una solución bifásica. La mezcla se agitó durante 30 minutos y la capa acuosa se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 5-(8-ciano-7-(dibencilamino)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (440 mg) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 725,5, t_R = 1,94 minutos (Método B).

Etapa 3: 5-(8-ciano-7-(dibencilamino)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

El ácido 3-clorobenzoperoxoico (370 mg, 85 % en peso, 3 *equiv*, 1,82 mmol) se añadió a una solución de 5-(8-ciano-7-(dibencilamino)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (440 mg, 1 *equiv*, 0,61 mmol) en DCM (12,1 ml) a temperatura ambiente. La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con DCM. Se añadió una solución de bicarbonato de sodio saturado y tiosulfato de sodio saturado (10:1), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato de potasio saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 5-(8-ciano-7-(dibencilamino)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (358 mg) como una espuma, que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 757,3, t_R = 1,70 minutos (Método B).

Etapa 4: 5-(8-ciano-7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (226 mg, 3 *equiv*, 1,42 mmol) se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (56,8 mg, 60 % en peso, 3 *equiv*, 1,42 mmol) en THF (9,5 ml) bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añadió una solución de 5-(8-ciano-7-(dibencilamino)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (358 mg, 1 *equiv*, 0,47 mmol) en THF (2 ml). La solución resultante de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se inactivó después con agua helada y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un residuo, que se purificó por cromatografía de fase inversa (30 g de sílice Biotage C18, 0 - 60 % (4 cv),

60 % -100 % (10 cv) MeCN/NH_4HCO_3 acuoso al 0,1 %) para proporcionar 5-(8-ciano-7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (273 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 836,5, t_R = 1,79 minutos (Método B).

Etapa 5: 5-(7-Amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

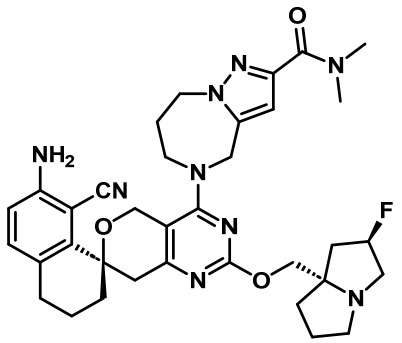
El hidróxido de paladio (II) (105 mg, 20 % en peso, 2,5 *equiv*, 0,15 mmol) se añadió a una solución de 5-(8-ciano-7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (50 mg, 1 *equiv*, 0,06 mmol) en MeOH (1,2 ml). La mezcla se roció después con argón. La atmósfera inerte se intercambió con hidrógeno al desgasificar la mezcla de reacción bajo presión reducida con flujo de retorno de hidrógeno de un balón. Se añadieron cuatro gotas de ácido acético, y la mezcla de reacción negra se agitó

durante toda la noche bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Se añadió Celite, y la atmósfera se intercambió por argón. La suspensión se filtró sobre Celite con MeOH y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (6 g de sílice Biotage C18, 0 - 60 % (4 cv), 60 % -100 % (10 cv) MeCN/NH_4HCO_3 al 0,1 % acuoso) para proporcionar 5-(7-amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (17 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 656,5, t_R = 1,26 minutos (Método B).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,01 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,21 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,79 – 4,52 (m, 3H), 4,43 (t, 2H), 3,95 – 3,70 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,09 – 2,97 (m, 3H), 2,98 – 2,73 (m, 6H), 2,61 – 2,51 (m, 2H), 2,21 – 1,86 (m, 6H), 1,84 – 1,54 (m, 4H).

Ejemplo 15a: 5-((*R*)-7-amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 158b)

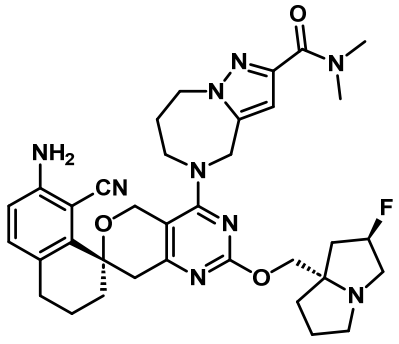


Los diastereómeros de 5-(7-amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida se separaron por HPLC preparativa quiral (columna: Gemini 5 mm NX-C18; 30 × 100 mm; fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM pH = 10,0; fase móvil B: MeOH; gradiente: 55 % a 45 % de B) para proporcionar 5-((*R*)-7-amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**Pico 1**) (10 mg) y 5-((*S*)-7-amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**Pico 2**) (8 mg).

Pico 1: HPLC quiral: t_R = 5,12 minutos. (Columna: celulosa-1, 4,6 × 250 mm; 5 mM; Fase móvil: MeOH al 40 % con NH_4OH al 0,1 % durante 10 minutos.)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,04 (d, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 5,73 (s, 2 H), 5,34-5,10 (m, 1 H), 4,98 (d, 1 H), 4,72 (t, 2 H), 4,62 (t, 1 H), 4,45 (t, 2 H), 3,92 (d, 2 H), 3,83 (d, 2H), 3,11 (s, 1 H), 3,01-3,07 (m, 3 H), 2,99 (s, 1 H), 2,93 (s, 3 H), 2,78-2,86 (m, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,14 (d, 2 H), 2,05-2,07 (m, 1 H), 1,96 (d, 3 H), 1,72-1,82 (m, 5 H).

Ejemplo 15b: 5-((*S*)-7-amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 158c)

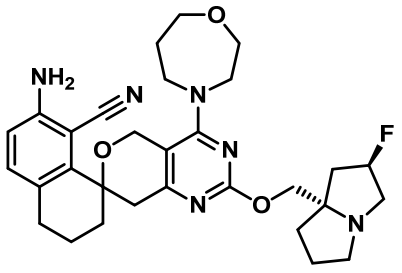


5-((*S*)-7-amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-

3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (8 mg) se obtuvo del **ejemplo 15a**, como **pico 2**: HPLC quiral: t_R = 6,38 minutos. (Columna: celulosa-1, 4,6 × 250 mm; 5 mM; fase móvil: MeOH al 40 % con NH_4OH al 0,1 % durante 10 minutos.)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,04 (d, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 5,73 (s, 2 H), 5,34-5,07 (m, 1 H), 4,98 (d, 1 H), 4,72 (t, 2 H), 4,62 (t, 1 H), 4,45 (t, 2 H), 3,92 (d, 2 H), 3,83 (d, 2H), 3,11 (s, 1 H), 3,01-3,07 (m, 3 H), 2,99 (s, 1 H), 2,93 (s, 3 H), 2,78-2,86 (m, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,14 (d, 2 H), 2,05-2,07 (m, 1 H), 1,96 (d, 3 H), 1,72-1,82 (m, 5 H).

Ejemplo 16: 7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (Compuesto 161a)



Etapa 1: *N*,*N*-dibencil-8-bromo-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina

DIPEA (1,49 ml, 8 *equiv*, 8,57 mmol) se añadió a una suspensión de *N*,*N*-dibencil-8-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (650 mg, 1 *equiv*, 1,07 mmol) y 1,4-oxazepano (186 µl, 96 % en peso, 1,5 *equiv*, 1,61 mmol) en DMF (21,4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 120 °C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 ×). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (24 g, DCM/EtOAc al 0-20 %) para dar *N*,*N*-dibencil-8-bromo-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (235 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 673,2 m/z; t_R = 2,12 minutos. (Método B)

Etapa 2: 7-(dibencilamino)-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo

El cianuro de cobre (I) (256 mg, 10 *equiv*, 2,86 mmol) se añadió a *N*,*N*-dibencil-8-bromo-2'-(metiltio)-

4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (192 mg, 1 *equiv*, 0,29 mmol) en DMF (5,7 ml) y se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta obtener un residuo que se trató con DCM/agua para formar un precipitado. Se añadió una solución de NH_4OH/MeOH concentrado (1:1) hasta que no se observó ningún sólido y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después la capa acuosa se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 7-(dibencilamino)-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (162 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 618,4, t_R = 1,93 minutos (Método B).

<u>Etapa 3: 7-(dibencilamino)-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo</u>

*m*CPBA (160 mg, 85 % en peso, 3 *equiv*, 0,79 mmol) se añadió a la solución de 7-(dibencilamino)-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-

carbonitrilo (162 mg, 1 *equiv*, 0,26 mmol) en DCM (5,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y se añadió una solución de bicarbonato de sodio saturado y tiosulfato de sodio saturado (10:1). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato de potasio saturado seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 7-(dibencilamino)-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (150 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 650,4, t_R = 1,73 minutos (Método B).

Etapa 4: 7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo

((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (110 mg, 3 *equiv*, 0,69 mmol) se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (27,7 mg, 60 % en peso, 3 *equiv*, 0,69 mmol) en THF (4,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una

solución de 7-(dibencilamino)-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (150 mg, 1 *equiv*, 0,23 mmol) en THF (0,5 ml) durante 5 minutos. La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (30 g de sílice Biotage C18, 0 - 40 % (4 cv), 40 % -100 % (8 cv) MeCN/NH_4HCO_3 al 0,1 % acuoso) para proporcionar 7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (40 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 729,5, t_R = 1,88 minutos (Método B).

<u>Etapa 5: 7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo</u>

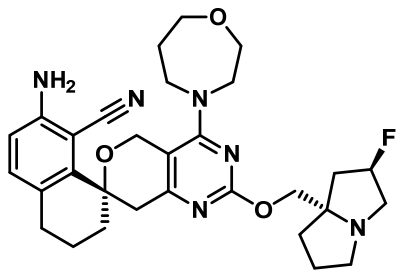
El hidróxido de paladio(II) (94 mg, 20 % en peso, 2,5 *equiv*, 0,13 mmol) se añadió a 7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-

il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (39 mg, 1 *equiv*, 0,05 mmol) en MeOH (1,1 ml). La mezcla se roció con argón. La atmósfera inerte se intercambió con hidrógeno al desgasificar la mezcla de reacción bajo presión reducida y rellenar nuevamente con hidrógeno de un balón. Se añadieron cuatro gotas de ácido acético a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción negra se agitó durante toda la noche bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Se añadió Celite, y la atmósfera se intercambió por argón. La suspensión se filtró sobre Celite con MeOH y se concentró hasta obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en fase inversa (6 g de sílice Biotage C18, 0 - 60 % (4 cv), 60 % -100 % (10 cv) MeCN/NH_4HCO_3 al 0,1 % acuoso) para proporcionar 7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (16 mg, 29 µmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 549,3, t_R = 1,32 minutos (Método B).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,04 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,74 (s, 2 H), 5,22 (d, 1 H), 4,88 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 3,84-3,93 (m, 2H), 3,72 (d, 6H), 3,60 (br s, 2H), 3,06-3,11 (m, 3H), 2,99 (s, 1H), 2,84 (d, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,12 (d, 2H), 1,98 (d, 3H), 1,83 (br s, 3H), 1,71 (d, 4H).

Ejemplo 16a: (*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (Compuesto 161c)

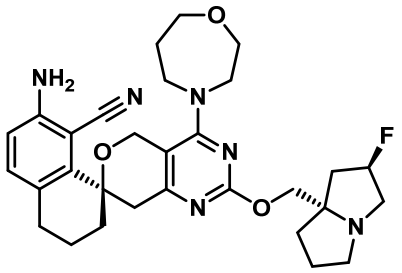


Los diastereómeros de 7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo se separaron por HPLC preparativa quiral (columna: celulosa-1 5 µm; 30 × 250 mm; fase móvil A: CO_2; fase móvil B: MeOH con DEA al 0,1 %; Isocrático: 35 % de B; 100 ml/min;) para proporcionar (*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (**Pico 1**) (49,2 mg) y (*R*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (**Pico 2**) (64,7 mg).

Pico 1: HPLC quiral: t_R = 7,31 minutos. (Columna: Lux celulosa-3, 4,6 × 150 mm; 5 µM; temperatura de la columna; 30 °C; gradiente: 70 % de agua con NH_4CO_3 10 mM/MeOH al 30 % durante 12 minutos.)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,01 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,26 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,03 – 3,81 (m, 2H), 3,81 – 3,62 (m, 6H), 3,62 – 3,48 (m, 2H), 3,19 – 2,94 (m, 3H), 2,94 – 2,76 (m, 2H), 2,63 – 2,51 (m, 2H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 2,02 (s, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 2H), 1,88 – 1,55 (m, 6H).

Ejemplo 16b: (*R*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (Compuesto 161b)

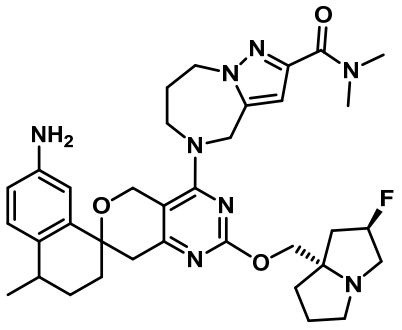


(*R*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (64,7 mg) se obtuvo del **ejemplo 16a**, como **pico 2**: HPLC quiral: t_R = 8,68 minutos.

(Columna: Lux celulosa-3, 4,6 × 150 mm; 5 µM; temperatura de la columna; 30 °C; gradiente: 70 % de agua con NH_4CO_3 10 mM/MeOH al 30 % durante 12 minutos.)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,01 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,22 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,78 – 3,61 (m, 4H), 3,61 – 3,48 (m, 2H), 3,10 – 3,00 (m, 3H), 3,00 – 2,93 (m, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 2H), 2,20 – 2,08 (m, 1H), 2,08 – 2,02 (m, 1H), 2,02 – 1,87 (m, 3H), 1,88 – 1,60 (m, 6H), 1,56 (s, 1H).

Ejemplo 17: 5-(7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida (Compuesto 124a)



Etapa 1: 7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

Una solución de LDA (2,81 ml, 1 molar, 2,3 *equiv*, 2,81 mmol) se añadió gota a gota a (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (250 mg, 1 *equiv*, 1,22 mmol) a -78 °C, se mantuvo una temperatura por debajo de -74 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se disolvió 7-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (321 mg, 1,1 *equiv*, 1,34 mmol) en THF (0,75 ml) y se añadió gota a gota a la solución, se mantuvo la mezcla de reacción por debajo de -74 °C. Después de 30 minutos, se añadió igual volumen de solución de cloruro de amonio saturado, y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se extrajo después con EtOAc (3 x 100 ml), y después la capa orgánica se secó mediante el uso de sulfato de sodio. La mezcla se concentró hasta obtener un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho ISCO sílice Gold; gradiente: DCM al 100 % a 85:15 de DCM:EtOAc) para proporcionar 7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (320 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 4,86 – 4,72 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,49 – 3,16 (m, 2H), 3,06 – 2,81 (m, 2H), 2,57 (m, 3H), 2,29 – 2,14 (m, 1H), 2,09 – 1,96 (m, 1H), 1,93 – 1,64 (m, 2H), 1,34 (m, 3H).

Etapa 2: 7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contiene 7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol (320 mg, 1 *equiv*, 0,72 mmol) en tolueno (1,34 ml) se añadió ácido fosfórico (49 µl, 85 % en peso, 1 *equiv*, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo resultante se repartió entre EtOAc (8 ml) y agua (8 ml). La fase orgánica se separó, y el acuoso se extrajo con EtOAc (3 × 4 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, y el solvente se retiró bajo presión reducida para dar 7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (285 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 5,09 – 4,58 (m, 2H), 3,22 – 2,82 (m, 3H), 2,56 (m, 3H), 2,20 – 1,85 (m, 4H), 1,31 (m, 3H).

Etapa 3: 5-(7-bromo-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

DIPEA (475 µl, 4 *equiv*, 2,72 mmol) se añadió a 7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (290 mg, 1 *equiv*, 0,68 mmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, HCl (310 mg, 1,6 *equiv*, 1,09 mmol) en etanol (1,36 ml). La mezcla se calentó hasta 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se añadió EtOAc (10 ml). La solución se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 5-(7-bromo-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (361,1 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 599,3; t_R = 1,98 minutos (Método C).

<u>Etapa 4: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo</u>

Una mezcla de carbamato de *terc*-butilo (142 mg, 2 *equiv*, 1,21 mmol), 5-(7-bromo-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-

d]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (361 mg, 1 *equiv*, 0,60 mmol), 2-(diciclohexilfosfanil)-2',4',6'-tris(isopropil)bifenilo (25,9 mg, 0,09 *equiv*, 0,05 mmol), y $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0,03 *equiv*, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (4,8 ml) se roció con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 60 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró hasta obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM al 100 % a 85:15 de DCM:MeOH) para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (274 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 – 7,09 (m, 3H), 6,73 – 6,25 (m, 2H), 4,89 – 4,37 (m, 6H), 3,87 (m, 2H), 3,34 (m, 3H), 3,21 – 2,85 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,29 – 1,82 (m, 6H), 1,45 (d, J = 1,9 Hz, 9H), 1,30 (m, 3H).

Etapa 5: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

La Oxona (1,13 g, 45 % en peso, 2,1 *equiv*, 0,83 mmol) se añadió a (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-

dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (250 mg, 1 *equiv*, 0,39 mmol) en agua (4 ml) y metanol (4 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). Se añadió EtOAc (10 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 5 ml), y los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (109 mg).

LCMS: (ESI) m/z = 666,5 $[M+H]^+$; t_R = 1,90 minutos. (Método C).

<u>Etapa 6: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo</u>

El *terc*-butóxido de potasio en THF (666 µl, 1 M, 2 *equiv*, 0,67 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-

3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (223 mg,1 *equiv*, 0,33 mmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (53,0 mg, 1 *equiv*, 0,33 mmol) en THF (3,3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos seguido de la adición de agua (1 ml) y EtOAc (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 4 ml) y los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2; gradiente: DCM al 100 % a 85:15 de DCM:MeOH) para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (77,6 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 – 6,96 (m, 3H), 6,72 – 6,35 (m, 2H), 5,26 (d, J = 53,9 Hz, 1H), 4,86 – 4,34 (m, 6H), 4,13 – 3,71 (m, 4H), 3,42 – 2,86 (m, 13H), 2,29 – 1,77 (m, 12H), 1,48 – 1,38 (m, 9H), 1,30 (dd, J = 7,0, 4,8 Hz, 3H).

Etapa 7: 5-(7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-

d]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida

HCl (350 µl, 4 M, 14 *equiv*, 1,40 mmol) se añadió a (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (75 mg, 1 *equiv*, 0,10 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y la mezcla de reacción se concentró para proporcionar 5-(7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 3HCl (68 mg).

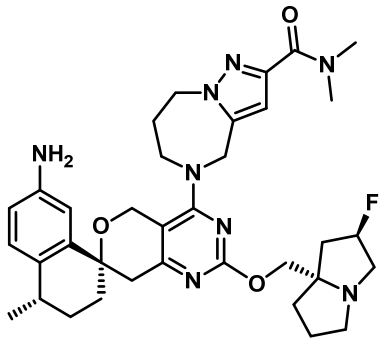
LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 645,5 m/z; t_R = 1,16 minutos (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,59 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,28 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 5,12 – 4,88 (m, 2H), 4,81 – 4,47 (m, 5H), 4,31-4,19 (m, 1H), 4,09 – 3,83 (m, 3H), 3,49 – 3,43 (m, 2H), 3,37 – 3,32 (m, 6H), 3,17 – 3,00 (m, 6H), 2,79 – 2,52 (m, 2H), 2,53 – 1,85 (m, 9H), 1,37 (dd, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -174,31.

Ejemplo 18: 5-((1*S*,4*S*)-7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-

3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida (Compuesto 124b)



Etapa 1: (4*S*)-7-Bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

Se añadió una solución de LDA (2,60 ml, 1 M, 2,3 *equiv.*, 2,60 mmol) gota a gota a una solución de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (231 mg, 1 *equiv.*, 1,13 mmol) en THF (4 ml) a -78 °C y se agitó durante 1,25 horas. A esta mezcla se añadió gota a gota (*S*)-7-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (2do pico de elución) (**Compuesto intermedio 7b** *arriba*) (270 mg, 1 *equiv*, 1,13 mmol) en THF (3 ml), se mantuvo la temperatura por debajo de -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, en cuyo punto la reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso (10 ml) a -78 °C con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se diluyó después con EtOAc

(15 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 25 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2; gradiente: DCM al 100 % - EtOAc al 100 %) para dar (4*S*)-7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (405 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,81 – 4,67 (m, 2H), 3,40 – 3,16 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 2H), 1,91 – 1,62 (m, 2H), 1,32 (m, 3H).

Etapa 2: (4*S*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] – dos diastereómeros resueltos

Se añadió ácido fosfórico (658 µl, 85 % en peso, 1 *equiv.*, 9,62 mmol) a (4*S*)-7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (4,27 g, 1 *equiv.*, 9,62 mmol) en tolueno (19,2 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta obtener un residuo, que se purificó mediante SFC quiral (columna: Chiralpak IB-U (3,0 × 100 mm), 1,6 µm, P/N 81U83, régimen de flujo: 1,2 ml/min,

fase móvil: (Metanol con DEA al 0,25 %)) para proporcionar los dos diastereómeros de (4*S*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]: (1*S*,4*S*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2H-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidina] (**Pico 1**) (2,02 g) y (1*R*,4*S*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2H-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidina] (**Pico 2**) (1,78 g).

Pico 1: t_R = 1,34 minutos (Método G; metanol 30 % con DEA 0,25 %)

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 427,0 m/z; t_R = 4,14 minutos (Método E)

Pico 2: t_R = 2,06 minutos (Método G; metanol 30 % con DEA 0,25 %)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,78 (q, 2H), 3,12 (q, 2H), 3,00 – 2,86 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,13 – 1,87 (m, 3H), 1,48 (qd, 1H), 1,34 (d, 3H).

<u>Etapa 3: 5-((1*S*,4*S*)-7-bromo-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida</u>

DIPEA (2,31 ml, 13,3 mmol) se añadió a (1*S*,4*S*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-

tetrahidro-2H-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidina] (**Pico 1**) (2,02 g, 1 *equiv*, 3,32 mmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 2HCl (1,74 g, 1,5 *equiv*, 4,98 mmol) en etanol (7 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 3 horas. Después, se suministraron secuencialmente *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (484 mg, 0,7 *equiv*, 2,32 mmol) y DIPEA (810 µl, 1,4 *equiv*, 4,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 45 minutos adicionales y se concentró bajo presión reducida a un aceite que se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta obtener un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2; gradiente: EtOAc al 0-100 % en DCM y después se cambió a MeOH al 5 % en DCM, columna de 40 g) para dar 5-((1*S*,4*S*)-7-bromo-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (2,44 g).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 597,3 m/z; t_R = 2,97 minutos (Método E)

Etapa 4: ((1*S*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

5-((1*S*,4*S*)-7-bromo-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (2,44 g, 1 *equiv*, 2,98 mmol) se añadió a BrettPhos Pd G4 (411 mg, 0,15 *equiv*, 0,45 mmol), carbamato de *terc*-butilo (1,75 g, 5 *equiv*, 14,9 mmol), y carbonato de cesio (2,91 g, 3 *equiv*, 8,94 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y se roció durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 95 °C durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró hasta obtener un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 220 g: gradiente: DCM al 100 % a EtOAc al 100 %, después se cambió a MeOH y se incrementó de 0-7,5 %) para proporcionar ((1*S*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (1,61 g).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 634,3 m/; t_R = 2,83 minutos (Método E)

Etapa 5: ((1*S*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

*m*CPBA (1,67 g, 70 % en peso, 3 *equiv*, 6,77 mmol) se añadió a ((1*S*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (1,57 g, 1 *equiv*, 2,25 mmol) en DCM (45 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C, se retiró del baño de hielo, y se calentó hasta temperatura ambiente sobre 55 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se inactivó con tiosulfato de sodio (15 ml) y bicarbonato de sodio saturado (125 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó durante 30 minutos. El acuoso se separó y se extrajo con DCM (120 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con carbonato de sodio saturado (2 × 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ((1*S*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (1,76 g).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 666,2 m/z; t_R = 2,91 minutos (Método E)

Etapa 6: ((1*S*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

El *terc*-butóxido de sodio (221 mg, 1,15 ml, 2 M, 1,21 *equiv*, 2,30 mmol) se añadió gota a gota a ((1*S*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (1,27 g, 1 *equiv*, 1,91 mmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (303 mg, 1 *equiv*, 1,91 mmol) en THF a 0 °C. Después de 10 minutos, se añadió gota a gota 2-metilpropan-2-olato de sodio (550 µl, 2 M, 0,58 *equiv*, 1,10 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 minutos y después se inactivó con HCl (1,8 ml, 2 M en éter dietílico, 1,9 *equiv*, 3,6 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se concentró para proporcionar ((1*S*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (2,05 g).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 745,4 m/z; t_R = 2,09 minutos. (Método E)

Etapa 7: 5-((1*S*,4*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

El cloruro de hidrógeno (15,9 ml, 2 M en éter dietílico, 15 *equiv*, 31,8 mmol) se añadió a ((1*S*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (2,05 g, 1 *equiv*, 2,12 mmol) en DCM (10,6 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un residuo seguido de la adición de DCM (30 ml). Se añadió hidróxido de sodio (8,3 ml, 2 M, 16,6 mmol) y la mezcla se extrajo con DCM (10 ×). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta obtener un residuo, que se purificó por SFC (columna: Torus 2-PIC (19 × 100 mm, 5 µm, PN 186008586) Fase móvil: metanol con DEA al 0,25 %; gradiente: de 5 % a 40 % a 0,6 ml/min durante 10 minutos; contrapresión = 120 bar) para dar 5-((1*S*,4*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-

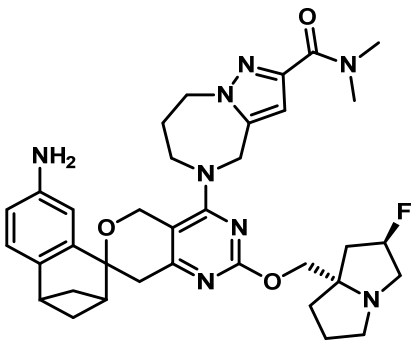
pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (776 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 645,3 m/z; t_R = 1,44 minutos. (Método E)

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,02 (m, 1H), 6,76 – 6,65 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,39 – 5,12 (m, 1H), 4,93 – 4,71 (m, 3H), 4,65 (m, 1H), 4,58 – 4,45 (m, 2H), 4,14 – 4,01 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,27 – 3,12 (m, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,06 – 2,95 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,30 – 2,02 (m, 6H), 2,03 – 1,69 (m, 6H), 1,29 (m, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ -169,56, -176,41 (m).

Ejemplo 19: 5-(6'-Amino-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanonaftalen]-4-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida (Compuesto 172a)



Etapa 1: 6-bromo-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-metanonaftalen-4-ol

Una solución de LDA (11,1 ml, 1 M, 2,3 *equiv*, 11,1 mmol) se añadió a una solución purgada con nitrógeno de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (988 mg, 1 *equiv*, 4,83 mmol) en THF (12,7 ml) a -78 °C. La temperatura interna se mantuvo por debajo de -74 °C. La solución resultante de color naranja se agitó durante 15 minutos y después se añadió gota a gota 6-bromo-2,3-dihidro-1,3-metanonaftalen-4(1*H*)-ona (1,26 g, 1,1 *equiv*, 5,31 mmol) a la solución, se mantuvo la temperatura de reacción por debajo de -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos y después se inactivó con HCl (4 ml, 4 M en 1,4-dioxano), se mantuvo la temperatura por debajo de -50 °C. Después se añadió bicarbonato de sodio hasta que se logró un pH = ~7, y la mezcla se extrajo con DCM (3 × 25 ml). La capa orgánica se concentró después hasta obtener un residuo, que se lavó con MeOH lo que dio 6-bromo-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-metanonaftalen-4-ol (1,33 g) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,84 – 4,67 (m, 2H), 3,51 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,03 (q, 1H), 2,54 – 2,42 (m, 5H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,70 – 1,57 (m, 1H).

Etapa 2: 6'-bromo-4-cloro-2-(metiltio)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanoftaleno]

Una solución de 6-bromo-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-metanonaftalen-4-ol (1,33 g, 1 *equiv*, 3,0 mmol), ácido fosfórico (346 mg, 85 % en peso, 1 *equiv*, 3,0 mmol), y tolueno (6,0 ml) se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para dar un aceite turbio, al cual se añadió metanol (4 ml). La suspensión resultante se filtró para proporcionar 6'-bromo-4-cloro-2-(metiltio)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanoftaleno] (940 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,08 (q, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,70 (q, 1H), 2,56 – 2,45 (m, 4H), 2,41 – 2,26 (m, 1H), 1,82 (t, 1H), 1,58 (dd, 1H).

Etapa 3: 5-(6'-bromo-2-(metiltio)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanonaftalen]-4-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

DIPEA (1,93 ml, 5 *equiv*, 11,1 mmol) se añadió a 6'-bromo-4-cloro-2-(metiltio)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanoftaleno]

(940 mg, 1 *equiv*, 2,2 mmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (693 mg, 1,5 *equiv*, 3,33 mmol) en etanol (8,9 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta obtener un aceite viscoso, y se añadió EtOAc (20 ml). La solución se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se concentró hasta obtener un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM al 100 % a 90:10 de DCM:MeOH) para proporcionar 5-(6'-bromo-2-(metiltio)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanonaftalen]-4-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (1,04 g).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 595,2 m/z; t_R = 1,87 minutos (Método C)

<u>Etapa 4: (4-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2-(metiltio)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanonaftalen]-6'-il)carbamato de *terc*-butilo</u>

BrettPhos Pd G4 (241 mg, 0,15 *equiv*, 0,26 mmol) se añadió a una suspensión desgasificada de 5-(6'-bromo-2-(metiltio)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanonaftalen]-4-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (1,04 g, 1 *equiv*, 1,75 mmol), carbamato de *terc*-

butilo (1,03 g, 5 *equiv*., 8,75 mmol), y carbonato de cesio (1,71 g, 3 *equiv*, 5,25 mmol) en 1,4-dioxano (7,0 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró hasta obtener un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, MeOH de 0 al 10 % en DCM), para proporcionar (4-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2-(metiltio)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanonaftalen]-6'-il)carbamato de *terc*-butilo (834 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 632,3 m/z; t_R = 1,78 minutos. (Método C)

<u>Etapa 5: (4-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2-(metilsulfonil)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanonaftalen]-6'-il)carbamato de *terc*-butilo</u>

*m*CPBA (937 mg, 70 % en peso, 3 *equiv*, 3,8 mmol) se añadió a (4-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2-(metiltio)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanonaftalen]-6'-il)carbamato de *terc*-butilo (834 mg, 1 *equiv*, 1,27 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C y después se agitó a temperatura ambiente durante 55 minutos. La mezcla

se diluyó con DCM (50 ml) y se inactivó con tiosulfato de sodio acuoso (15 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (135 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó durante 30 minutos, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 20 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con NaOH acuoso (1 M, 2 × 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar (4-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2-(metilsulfonil)-2',3',5,8-tetrahidro-1'H-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanonaftalen]-6'-il)carbamato de *terc*-butilo (822 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 664,7 m/z; t_R = 2,77 minutos. (Método E)

Etapa 6: 5-(6'-Amino-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanonaftalen]-4-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida

NaH (50 mg, 60 % en peso, 1 *equiv*, 1,24 mmol) se añadió a (4-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2-(metilsulfonil)-2',3',5,8-tetrahidro-1'H-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanonaftalen]-6'-il)carbamato de *terc*-butilo (822 mg, 1 *equiv*, 1,24 mmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-

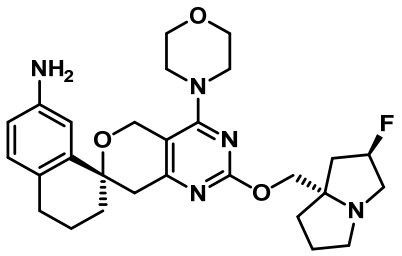
fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (197 mg, 1 *equiv*, 1,24 mmol) en THF a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml), y se diluyó con EtOAc (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, MeOH de 0 % a 20 % en DCM) para proporcionar una espuma blanca (750 mg). La espuma se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió HCl (2,5 ml, 2 M en éter dietílico, 5,0 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y la suspensión resultante se filtró para proporcionar 5-(6'-amino-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2',3',5,8-tetrahidro-1'H-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanonaftalen]-4-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (409 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 643,3 m/z; t_R = 1,13 minutos. (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (d, 1H), 7,33 – 7,20 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,61 (d, 1H), 5,25 – 5,04 (m, 2H), 5,04 – 4,94 (m, 1H), 4,90 – 4,81 (m, 3H), 4,82 – 4,71 (m, 1H), 4,72 – 4,47 (m, 2H), 4,28 – 4,08 (m, 2H), 4,08 – 3,78 (m, 3H), 3,54 – 3,42 (m, 2H), 3,42 – 3,33 (m, 5H), 3,26 (s, 1H), 3,19 – 2,99 (m, 4H), 2,84 – 2,61 (m, 2H),

2,61 – 2,46 (m, 1H), 2,43 – 2,29 (m, 3H), 2,29 – 2,14 (m, 2H), 1,86 (t, 1H), 1,69 (t, 1H).

Ejemplo 20: (*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-Fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-morfolino-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (Compuesto 159a)



Etapa 1: (*S*)-7-bromo-2'-(metiltio)-4'-morfolino-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

DIPEA (110 mg, 148 µl, 2 *equiv*, 850 µmol) se añadió a (*S*)-7-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (175 mg, 1 *equiv*, 0,43 mmol) y morfolina (74 mg, 2 *equiv*, 0,85 mmol) en etanol (850 µl). La mezcla se agitó bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró después hasta obtener un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2) para proporcionar (*S*)-7-bromo-2'-(metiltio)-4'-morfolino-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (185 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 463,8 m/z; t_R = 1,99 minutos. (Método C)

Etapa 2: (*S*)-(2'-(metiltio)-4'-morfolino-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

$Pd(OAc)_2$ (9 mg, 0,10 *equiv*, 0,04 mmol) se añadió a una solución de carbamato de *terc*-butilo (94 mg, 2,0 *equiv*, 0,80 mmol), (*S*)-7-bromo-2'-(metiltio)-4'-morfolino-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (185 mg, 1,0 *equiv*, 0,400 mmol), y 2-(diciclohexilfosfanil)-2',4',6'-tris(isopropil)bifenilo (57 mg, 0,30 *equiv*, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (3,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas, y después se añadió BrettPhos Pd G4 (10 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con 90:10 de heptanos: EtOAc para proporcionar un sólido, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2) para proporcionar (*S*)-(2'-(metiltio)-4'-morfolino-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (230 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 499,8 m/z; t_R = 1,86 minutos. (Método C)

Etapa 3: (*S*)-(2'-(metilsulfonil)-4'-morfolino-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

*m*CPBA (223 mg, 3 *equiv*, 1,29 mmol) se añadió a (*S*)-(2'-(metiltio)-4'-morfolino-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (215 mg, 1 *equiv*, 0,431 mmol) en DCM (8,6 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y después se añadió tiosulfato de sodio acuoso saturado (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales y después se extrajo con DCM (3 ×). Los compuestos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-(2'-(metilsulfonil)-4'-morfolino-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (133 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 531,4 m/z; t_R = 1,88 minutos. (Método C)

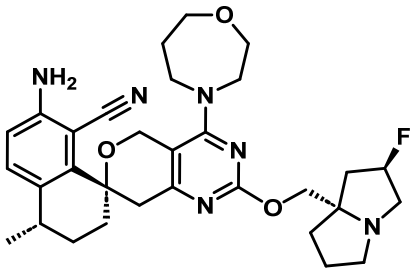
Etapa 4: (*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-Fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-morfolino-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina

NaH (10 mg, 60 % en peso, 1 *equiv*, 0,25 mmol) se añadió a una solución de ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (40 mg, 1 *equiv*, 0,25 mmol) en THF (2,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos, seguido de la adición de (*S*)-(2'-(metilsulfonil)-4'-morfolino-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (133 mg, 1 *equiv*, 0,251 mmol) en THF (1,0 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después se añadió agua (10 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x). Los compuestos orgánicos combinados se concentraron hasta obtener un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2) para proporcionar el producto protegido deseado (60 mg). El material se disolvió después en DCM, y se añadió HCl (2 M en éter dietílico). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-morfolino-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (40 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$ = 510,3 m/z; t_R = 1,06 minutos. (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,89 (d, 10H), 3,42 (s, 1H), 3,27 (s, 6H), 3,10 (s, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,50 – 1,95 (m, 6H), 1,85 (s, 1H).

Ejemplo 21: (1*S*,4*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (Compuesto 179b)



Etapa 1: (1*S*,4*S*)-7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo

DIPEA (408 mg, 550 µl, 7,0 *equiv*, 3,16 mmol) se añadió a una solución de (1*S*,4*S*)-*N*,*N*-dibencil-8-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (**Compuesto intermedio 15**, 280 mg, 1,0 *equiv*., 452 µmol) y clorhidrato de 1,4-oxazepano (155 mg, 2,5 *equiv*., 1,13 mmol) en 1,4-dioxano (2,25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó mediante la

adición de agua (15 ml) y se diluyó con EtOAc (15 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo separador, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo (3 x 20 ml) con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. La solución se concentró al vacío para dar un residuo crudo (398,6 mg).

Este residuo se recogió en DMF (8,15 ml) y se añadió bajo nitrógeno a un matraz que contenía cianuro de cobre (I) (364 mg, 10 *equiv.*, 4,07 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purgó con N_2 y se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó secuencialmente con CH_2Cl_2 (100 ml), agua (100 ml), MeOH (20 ml), y NH_4OH (30 ml). La mezcla se agitó hasta que se observó una mezcla bifásica azul. La mezcla de reacción se transfirió hacia un embudo separador y las dos fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 337 mg de un sólido crudo.

El sólido crudo (337 mg) se recogió en THF (4,38 ml), metanol (2,73 ml) y agua (2,73 ml). A esta mezcla se añadió Oxona (908 mg, 3 *equiv.*, 1,48 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y después se diluyó secuencialmente con agua (30 ml) y EtOAc (30 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo separador, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con

EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 391 mg de residuo crudo.

A un matraz que contiene el residuo crudo anterior (391 mg) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol (328 mg, 5,00 *equiv.*, 2,06 mmol) en DMF (8,25 ml), se añadió gota a gota litio bis(trimetilsilil)amida (1,5 M en THF) (103 mg, 410 µl, 1,5 M, 1,49 *equiv.*, 615 µmol) a 0 °C bajo nitrógeno. El baño de hielo/agua se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de una mezcla 1:1 de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua (10 ml). EtOAc (20 ml) se añadió y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo separador. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (carga: CH_2Cl_2, columna: RediSep Rf Gold 80 g, 60 ml/min, CH_2Cl_2/[CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH, 75:22,5:2,5], 0 → 100 % en 30 min) para proporcionar (1*S*,4*S*)-7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (163 mg, 0,20 mmol)

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 743,5, t_R = 2,61 minutos (Método E)

Etapa 2: (1*S*,4*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo

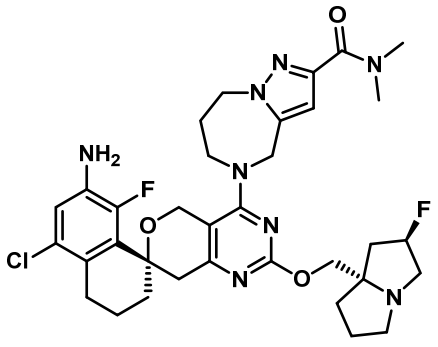
MeOH (3,91 ml) se suministró gota a gota a una mezcla de (1*S*,4*S*)-7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (163 mg, 89 % en peso, 1 *equiv.*, 195 µmol) e hidróxido de paladio(II) (80 mg, 23 µl, 2,9 *equiv.*, 0,57 mmol) bajo N_2. El H_2 se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos antes del suministro gota a gota de ácido acético (0,01 g, 0,01 ml, 0,9 *equiv.*, 0,2 mmol). Subsecuentemente, el H_2 se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 5 horas. Una alícuota adicional de MeOH se suministró a la solución después de 3 horas (3 ml), después se extrajo la aguja y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el solvente se retiró bajo presión reducida para dar un residuo sólido que se purificó por HPLC preparativa (columna XSelect ® CSH™ Prep, C18 5 µm OBD™, 19x150 mm) (MeCN de 20 a 70 % en

aditivos de hidróxido de amonio H_2O al 0,1 %) para dar (1*S*,4*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (17 mg, 30 µmol).

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,12 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,36 – 5,16 (m, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,85 – 4,81 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,95 – 3,75 (m, 6H), 3,76 – 3,66 (m, 2H), 3,27 – 3,12 (m, 4H), 3,01 – 2,96 (m, 1H), 2,93 – 2,83 (m, 2H), 2,32 – 2,15 (m, 2H), 2,14 – 1,81 (m, 9H), 1,75 – 1,66 (m, 1H), 1,24 (d, 3H).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 563,3, t_R = 1,32 minutos (Método E)

Ejemplo 22: 5-((*S*)-7-amino-5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida (Compuesto 164b)



Etapa 1: 5-(7-bromo-5-cloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

DIPEA (1,01 ml, 6 *equiv.*, 5,82 mmol) se añadió a la suspensión de 7-bromo-4',5-dicloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (**Compuesto intermedio 16**, 450 mg, 1 *equiv.*, 0,969 mmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, bis-clorhidrato (409 mg, 1,5 *equiv.*, 1,45 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y DMA (2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó después a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente seguido de la eliminación de los solventes bajo presión reducida. Se añadió agua a la mezcla de reacción cruda con agitación y el sólido marrón claro se recogió por filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con agua y los heptanos para dar un residuo crudo que se pasó a través de una columna de SiO_2 Redisep gold de 24 g (elución con 0-30 % de una solución de hidróxido de amonio al 2,5 % y MeOH al 20 % en DCM/DCM) para dar 5-(7-bromo-5-cloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (576 mg, 0,906 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 637,0, t_R = 2,03 minutos (Método C)

Etapa 2: (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-8-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Brettphos Pd-G4 (30 mg, 0,11 *equiv.*, 0,033 mmol), carbamato de *terc*-butilo (38,0 mg, 1,1 *equiv.*, 0,32 mmol) y carbonato de cesio (103 mg, 1,03 *equiv.*, 0,316 mmol) se añadieron a un vial seco en horno. El vial se evacuó y se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadió 5-(7-bromo-5-cloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (195 mg, 1 *equiv.*, 0,308 mmol) en 1,4-dioxano (4,88 ml). La mezcla se roció con nitrógeno durante 5 min a 20 °C. La mezcla de reacción rociada se añadió al vial que contenía los sólidos y la mezcla resultante se roció durante 3 minutos. Después el vial se transfirió a un bloque de aluminio precalentado y se calentó hasta 80 °C durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x), y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio. Los compuestos

orgánicos secos se filtraron y se concentraron para dar un residuo crudo que se purificó por columna ultrarrápida (gold SiO_2 RediSep 24 g, (elución con 0-30 % (hidróxido de amonio al 2,5 % y MeOH al 20 % en DCM) en DCM) para dar (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-8-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (202 mg, 0,300 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 672,2, t_R = 2,03 minutos (Método C)

Etapa 3: (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-8-fluoro-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

El ácido 3-clorobenzoperoxoico (200 mg, 77 % en peso, 3 *equiv*, 0,893 mmol) se añadió a la solución de (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-8-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 1 *equiv*., 0,298 mmol) en DCM (6,0 ml) a temperatura ambiente. La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó después con DCM (30 ml) y tiosulfato de sodio saturado

(30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-8-fluoro-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (208 mg, 0,295 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 704,2, t_R = 1,99 minutos (Método C)

Etapa 4: (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

LiHMDS (0,55 ml, 1,0 M, 2,0 *equiv.*, 0,55 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-8-fluoro-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (194 mg, 1 *equiv.*, 0,275 mmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (132 mg, 3 *equiv.*, 0,826 mmol) en DMF (5,5 ml) a temperatura ambiente. La solución

resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron 0,30 ml de solución de LiHMDS adicional (1,0 M). Después de dos horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y después se inactivó con agua (30 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml). La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secan sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un residuo crudo que después se purificó por columna ultrarrápida (SiO_2 Redisep gold 40 g, elución con una solución de 0-80 % (hidróxido de amonio al 2,5 % y metanol al 20 % en DCM) en DCM) para dar (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (94,0 mg, 0,12 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 783,5, t_R = 1,53 minutos (Método C)

Etapa 5: 5-(7-Amino-5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

El cloruro de hidrógeno (0,40 ml, 2,0 M en éter, 6,7 *equiv.*, 0,80 mmol) en éter se añadió a una solución de (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (93 mg, 1 *equiv.*, 0,120 mmol) en DCM (2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas. Después se añadió una solución adicional de cloruro de hidrógeno (1,3 ml, 2,0 M, 22 *equiv.*, 2,6 mmol) en éter. La mezcla del producto se concentró para eliminar el éter y se resuspendió en DCM y 500 µl de HCl 2,0 M en éter. Se añadieron adicionalmente 500 µl de HCl 4,0 M en dioxanos y el contenido y se agitó durante 15 minutos. El sólido resultante se recogió después de la decantación del solvente y después se secó para dar un sólido, que se recogió en 30 ml de DCM y se lavó vigorosamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM adicional (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 5-(7-amino-5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-

pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (57,0 mg, 0,083 mmol) como una mezcla de dos diastereómeros.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 683,3, t_R = 1,35 minutos (Método C)

Etapa 6: 5-((*S*)-7-amino-5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida

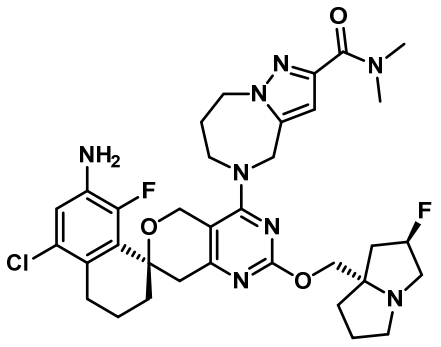
Los diastereómeros de 5-(7-amino-5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida se separaron por HPLC preparativa quiral de fase inversa ACCQ-Prep Auto Purification. Chiralpak IC, 20 mm ID x 250 ml, tamaño de partícula de 5 µm, número de pieza 83345. Isocrático 35 % de *B* en *A* (H_2O con TFA al 0,1 % (*A*) y MeCN con TFA al 0,1 % (*B*)) para proporcionar 5-((*S*)-7-amino-5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**Pico 1**) (22 mg) y 5-((*R*)-7-amino-5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-

il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**Pico 2**) (20,5 mg).

Pico 1: LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ > 95 % dr., 683,3, t_R = 2,01 min(Método K)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,84 – 4,51 (m, 4H), 4,45 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,81 (m, 3H), 3,50 – 3,16 (m, 7H), 3,06 (m, 4H), 2,95 – 2,84 (m, 1H), 2,83 – 2,60 (m, 2H), 2,24 (m, 6H), 1,97 (m, 6H).

Ejemplo 23: 5-((*R*)-7-amino-5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida (Compuesto 164a)



Etapa 1: 5-((*R*)-7-amino-5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-

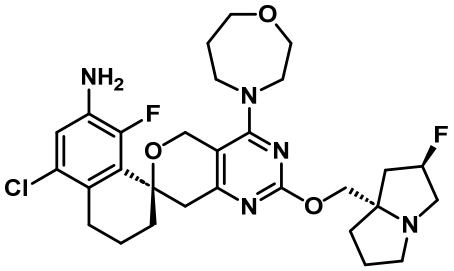
tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida

5-((*R*)-7-amino-5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-pirazolo[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (22 mg) se obtuvo del **ejemplo 22**, como **pico 2**: HPLC preparativa quiral de fase inversa ACCQ-Prep Auto Purification. Chiralpak IC, 20 mm ID x 250 ml, tamaño de partícula de 5 µm, número de pieza 83345. Isocrático 35 % de *B* en *A* (H_2O con TFA al 0,1 % (*A*) y MeCN con TFA al 0,1 % (*B*)).

Pico 2: LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ > 95 % *dr.*, 683,3, t_R = 1,65 minutos (Método K)

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,29 (d, *J* = 53,5 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,62 – 4,51 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,48 (m, 4H), 3,42 – 3,18 (m, 6H), 3,09 – 2,85 (m, 4H), 2,74 (m, 1H), 2,24 (m, 5H), 1,96 (m, 6H).

Ejemplo 24: (*R*)-5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (Compuesto 181a)



Etapa 1: 7-bromo-5-cloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

Una mezcla de 1,4-oxazepano (196 mg, 1,2 *equiv.*, 1,94 mmol), 7-bromo-4',5-dicloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (**Compuesto intermedio 16**, 750 mg, 1 *equiv.*, 1,62 mmol), DIPEA (1,25 g, 1,69 ml, 6 *equiv.*, 9,69 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a 110 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 22 °C, se diluyó con $CHCl_3$ (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$/MeOH (4:1) (4 X 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 X 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente se evaporó bajo presión reducida y la masa residual se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 24 g, inyección seca) con EtOAc/DCM (0-30 %) para producir 7-bromo-5-cloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (773 mg, 1,46 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 528,2, t_R = 2,06 minutos (Método B)

Etapa 2: (5-cloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Una mezcla de 7-bromo-5-cloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (305 mg, 1 *equiv*, 577 µmol), carbamato de *terc*-butilo (108 mg, 1,6 *equiv*., 923 µmol) y carbonato de cesio (564 mg, 3 *equiv*., 1,73 mmol) se purgó con nitrógeno y después se desgasificó. Después, se añadió DMF (20 ml) mediante jeringa. La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos y después se añadió BrettPhos Pd-G4 (53,1 mg, 0,10 *equiv*., 57,7 µmol). Después se desgasificó con nitrógeno durante otros 3 minutos. El recipiente de presión se taponó y se calentó a 80 °C durante 15 horas. Después del enfriamiento hasta 22 °C, el sólido se retiró mediante filtración al vacío en celite y el filtrado se recogió con EtOAc (20 ml). El filtrado orgánico se trató con EtOAc adicional (60 ml) y se lavó con salmuera (3 × 15 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente se evaporó y el material crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 25 g, inyección seca) con EtOAc/hexanos (10-

70 %) para proporcionar (5-cloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (163 mg, 288 µmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M-H]^+$ 565,3, t_R = 5,67 minutos (Método B)

Etapa 3: (5-cloro-8-fluoro-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

El peróxido de hidrógeno (320 µl, 30 % en peso, 7 *equiv.*, 3,11 mmol) se añadió a una mezcla de (5-cloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (251 mg, 1 *equiv.*, 444 µmol), dihidrato de tungstato de sodio (15,0 mg, 0,10 *equiv.*, 44,0 µmol), e hidrógeno sulfato de tetra(but-1-il)amonio (24,0 mg, 0,16 *equiv.*, 71,0 µmol) en EtOAc (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). Los compuestos orgánicos se extrajeron con EtOAc (4 X 15 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 X 15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El solvente se evaporó para producir (5-cloro-8-fluoro-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-

1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (260 mg, 435 µmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M-H]^+$ 597,4, t_R = 1,77 minutos (Método B)

Etapa 4: (5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

El *terc*-butóxido de potasio en THF (1,09 ml, 1,0 M, 2,5 *equiv*., 1,09 mmol) se añadió a una solución de ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (104 mg, 1,5 *equiv*., 653 µmol) en THF anhidro (160 µl) a 0 °C. Después de 5 minutos, se añadió (5-cloro-8-fluoro-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (260 mg, 1 *equiv*., 435 µmol) y el contenido se agitó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con EtOAc (10 ml) y cloruro de amonio acuoso (10 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 X 15 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 X 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El solvente se evaporó para producir (5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-

3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo que se usó como material crudo en la etapa posterior al asumir la conversión cuantitativa al producto.

LCMS: m/z (ESI) $[M-H]^+$ 676,4, t_R = 5,39 minutos (Método I)

Etapa 5: (*R*)-5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina

Se preparó una mezcla con (5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (260 mg, 1 *equiv*., 385 µmol), ácido *p*-toluenosulfónico (199 mg, 3 *equiv*., 1,15 mmol) y acetonitrilo (3 ml). La mezcla se calentó hasta 40 °C durante 4 horas. Después, el contenido se diluyó con EtOAc (15 ml) y bicarbonato de sodio acuoso (15 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo además con EtOAc (4 X 15 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 X 15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se filtraron. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 25 g, inyección seca) con DCM/EtOAc (1-75 %)

para producir 5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (153 mg) como una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron por HPLC preparativa de fase inversa Gemini 5um NX-C18 110 Å, 100 x 30 mm (45 ml/min, metanol al 40-100 % en agua con tampón de bicarbonato de amonio, pH = 10,0) para proporcionar (*R*)-5-cloro-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (30 mg).

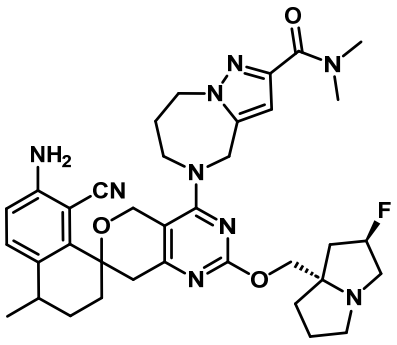
Pico 1: LCMS: m/z (ESI) $[M-H]^+$ 576,4, t_R = 4,29 minutos (Método I)

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 6,81 (1H, d, J = 7,7 Hz), 5,30 (1H, s), 5,15 (2H, s), 4,77 (1H, m), 4,55 (1H, m), 3,92 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,57-3,73 (8H, m), 2,97-3,14 (4H, m), 2,78 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,06 (1H, m), 1,70-1,97 (11H, m).

^{19}F RMN (DMSO, 376 MHz): δ -131,2, -172,2.

Ejemplo 25: 5-(7-amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-

pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 176a)



Etapa 1: 7-amino-4-metil-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona

A un recipiente de presión cargado con 7-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (10,0 g, 1,00 *equiv.*, 41,8 mmol) y óxido de cobre (I) (598 mg, 0,10 *equiv.*, 4,18 mmol), se añadieron NMP (27,9 ml) e hidróxido de amonio (29,3 g, 32,4 ml, 20 *equiv.*, 836 mmol) bajo nitrógeno. Se observó una fuerte liberación/burbujeo de gas. El recipiente de presión se selló rápidamente con una tapa de tornillo de teflón y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se solubilizó completamente dentro de los primeros 5 min de calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para

proporcionar 7-amino-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (6,18 g, 35,3 mmol), como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 2: 7-amino-8-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona

A una solución de 7-amino-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (6,18 g, 1,00 *equiv.*, 35,3 mmol) en DMF (47,0 ml) a 0 °C, se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (6,28 g, 1,00 *equiv.*, 35,3 mmol) en DMF (23,5 ml) gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min a temperatura ambiente (se retiró el baño de hielo/agua) durante 2,5 horas. Tras la conversión completa al producto deseado observado por LCMS analítica de una alícuota, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (80 ml). Se añadió EtOAc (100 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para aislar 7-amino-8-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (7,40 g, 29,1 mmol), como un sólido morado.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,07 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,30 (br s, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 3: 8-bromo-7-(dibencilamino)-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona

A una solución de 7-amino-8-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (4,00 g, 1,0 *equiv.*, 15,7 mmol) en MeCN (120 ml) a temperatura ambiente, se añadieron bromuro de bencilo (5,92 g, 4,12 ml, 2,2 *equiv.*, 34,6 mmol) y carbonato de potasio (6,53 g, 3,0 *equiv.*, 47,2 mmol) secuencialmente. La mezcla resultante se agitó vigorosamente en reflujo durante 18 horas. La LCMS analítica de una alícuota mostró una relación 2:1 del producto deseado y la anilina monobencilada. Se añadieron más carbonato de potasio (3,26 g, 1,5 *equiv.*, 23,6 mmol) y bromuro de bencilo (2,96 g, 2,06 ml, 1,1 *equiv.*, 17,3 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó en reflujo durante otras 7,5 horas. La LCMS analítica de una alícuota mostró conversión completa al producto de dibencilanilina deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y enjuagaron con EtOAc. El filtrado se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 8-bromo-7-(dibencilamino)-4-metil-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona como un sólido blanco.

LCMS: ESI $[M+H]^+$= 434,1 m/z; t_R = 2,31 min (Método A)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 – 7,31 (m, 4H), 7,30 – 7,25 (m, 4H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,19 (d, 2H), 4,14 (d, 2H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,31 (d, 3H).

Etapa 4: 8-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-7-(dibencilamino)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

A una solución de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (4,81 g, 1,5 equiv., 23,5 mmol) en THF (116 ml) a -78 °C, se añadió LDA (1,0 M en THF/hexanos) (5,03 g, 47,0 ml, 1,0 M, 3,0 equiv., 47,0 mmol) gota a gota, mediante embudo de adición durante 15 minutos. La velocidad de adición se estableció de manera que la temperatura interna no exceda - 72 °C. La mezcla transparente resultante, que se volvió amarilla brillante con el tiempo, se agitó a -78 °C durante 1,25 horas, seguido de la adición gota a gota de una solución de 8-bromo-7-(dibencilamino)-4-metil-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona (6,80 g, 1,0 *equiv.*, 15,7 mmol) en THF (58,0 ml) mediante embudo de adición. La velocidad de adición gota a gota se estableció de manera que la temperatura interna no exceda - 74 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. Tras el consumo

completo del material de partida de tetralona observado por LCMS analítica de una alícuota, la reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de HCl (2,0 M en Et_2O) (1,83 g, 25,0 ml, 3,2 *equiv.*, 50,1 mmol) a -78 °C, mediante embudo de adición, seguido de la adición de una mezcla 1:1 de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua (100 ml). La mezcla bifásica se calentó hasta temperatura ambiente y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 8-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-7-(dibencilamino)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (7,87 g, 12,3 mmol), como un sólido blanco.

LCMS: ESI $[M+H]^+$= 640,3 m/z; t_R = 2,46 min (Método A)

Etapa 5: *N*,*N*-dibencil-8-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-amina

A una solución de 8-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-7-(dibencilamino)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol (5,85 g, 1,0 *equiv.*, 9,15 mmol) en THF (76,3 ml) a -78 °C, se añadió n-butillitio (2,5 M en hexanos) (1,29 g, 8,06 ml,

2,2 *equiv*., 20,1 mmol) gota a gota por jeringa. La temperatura interna se monitoreó durante la adición mediante una sonda de temperatura electrónica interna y la velocidad de adición se estableció de manera que la temperatura interna no exceda de -72 °C. La mezcla resultante, que se volvió marrón oscuro después de la adición de n-butillitio, se agitó a -78 °C durante 35 min, seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,62 g, 1,5 *equiv*., 13,7 mmol) en THF (38,1 ml) mediante embudo de adición. La mezcla de reacción se convirtió rápidamente en un color amarillo. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 10 min y se eliminó el baño de acetona/hielo seco. La mezcla de reacción se agitó durante otras 1,75 horas, seguido de la adición de una mezcla 1:1 de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua (100 ml). Se añadió EtOAc (50 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (heptano/EtOAc, 0 % → 10 %) para proporcionar *N*,*N*-dibencil-8-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (3,31 g, 5,33 mmol), como un sólido blanco.

LCMS: m/z ESI $[M+H]^+$ = 620,14, t_R = 2,82 min (Método A)

Etapa 6: 5-(8-bromo-7-(dibencilamino)-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

A una suspensión de *N*,*N*-dibencil-8-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (1,15 g, 1 *equiv*., 1,85 mmol) en MeOH (18,5 ml) a temperatura ambiente, se añadieron DIPEA (2,39 g, 3,23 ml, 10 *equiv*., 18,5 mmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 2HCl (2,08 g, 4 *equiv*., 7,41 mmol) secuencialmente. La suspensión resultante se agitó a reflujo durante 17 horas. La LCMS analítica mostró una conversión menor al producto deseado, con material de partida principalmente sin reaccionar. Se añadieron DMF (18,5 ml), DIPEA (957 mg, 1,29 ml, 4 *equiv*., 7,41 mmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 2HCl (1,04 g, 2 *equiv*., 3,70 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C, después de lo cual se obtuvo una solución clara de marrón/rango. La mezcla de reacción se agitó durante otras 5 horas. La LCMS analítica mostró conversión completa al producto deseado. Los volátiles se eliminaron al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (heptano/EtOAc, 5 → 100 %) para proporcionar 5-(8-bromo-7-(dibencilamino)-4-metil-2'-

(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (1,27 g, 1,60 mmol), como un sólido amorfo blanco

LCMS: m/z ESI $[M+H]^+$ = 792,24, t_R = 2,29 min, (Método A)

Etapa 7: 5-(8-bromo-7-(dibencilamino)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

A una solución de ácido 5-(8-bromo-7-(dibencilamino)-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (635 mg, 1 *equiv*., 801 µmol) en DCM (8,01 ml) a 0 °C, se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (718 mg, 77 % en peso, 4 *equiv*., 3,20 mmol) en una porción. La solución incolora resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y se eliminó el hielo/agua. La mezcla de reacción, que se volvió amarilla con el tiempo, se agitó durante otras 1,5 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de una mezcla 3:1 de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (8,0 ml). Se añadió CH_2Cl_2 (10 ml) y las capas se separaron. La fase

acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 101 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 5-(8-bromo-7-(dibencilamino)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida que fue de pureza suficiente para usarse directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS: m/z ESI $[M+H]^+$ = 824,34, t_R = 2,19 min (Método A)

Etapa 8: 5-(8-Bromo-7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida

A una solución de 5-(8-bromo-7-(dibencilamino)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (661 mg, 1,0 *equiv.*, 801 µmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (166 mg, 1,3 *equiv.*, 1,04 mmol) en THF (8,01 ml) a -20 °C, se añadió terc-butóxido de potasio (234 mg, 2,08 ml, 1,0 M, 2,6 *equiv.*, 2,08 mmol) gota a

gota. La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 30 min y a 0 °C durante 30 min. La reacción se inactivó mediante la adición de una mezcla 1:1 de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua (8,0 ml). Se añadió EtOAc (10 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 5-(8-bromo-7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (418 mg, 462 µmol), como un sólido blanco.

LCMS: m/z ESI, $[M+2H^+]/2$ = 453,3, t_R = 1,69 min (Método A)

<u>Etapa 9: 5-(8-Ciano-7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida</u>

A un vial de microondas cargado con cianuro de cobre (I) (414 mg, 10 *equiv.*, 4,62 mmol), se añadió una solución de 5-(8-bromo-7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-

fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (418 mg, 1 *equiv*., 462 µmol) en DMF (9,25 ml) (DMF desgasificado antes de usar por rociado de nitrógeno durante 15 min) bajo nitrógeno. El espacio de cabeza del vial se evacuó y se rellenó con nitrógeno (3 x), se selló y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2,3 horas. La LCMS analítica de una muestra tomada en DMSO mostró un consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (75 ml) y agua (40 ml), sobre la cual se formó un precipitado. Se añadió una mezcla 1:1 de NH_4OH y MeOH concentrados (50 ml), hasta que no se observó ningún sólido (se observaron capas transparentes). Las capas se separaron, y después se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 5-(8-ciano-7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-

N,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (125 mg, 147 µmol)

LCMS: m/z ESI $[M+H]^+$ = 850,6, t_R = 1,62 min (Método A)

Etapa 10: 5-(7-Amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida

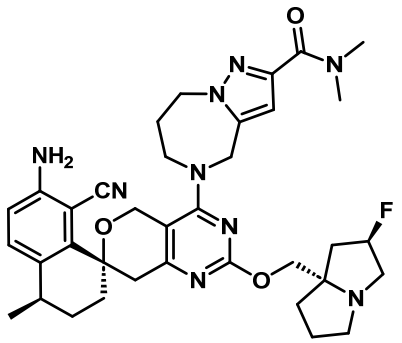
A un vial cargado con 5-(8-ciano-7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (125 mg, 1 *equiv.*, 147 µmol) se añadió hidróxido de paladio(II) sobre carbono (20 % en peso, 258 mg, 0,368 mmol, 2,5 *equiv.*). El espacio de cabeza del vial se evacuó y se rellenó con nitrógeno, seguido de la adición de MeOH (4,20 ml). El espacio de cabeza del vial se evacuó y se rellenó con hidrógeno de un balón (3 ×), seguido de la adición de ácido acético (8 gotas). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La LCMS analítica de una alícuota mostró conversión completa al producto de

anilina deseado. El espacio de cabeza del vial se evacuó y se rellenó con nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y el filtrado se agitó con carbonato de sodio durante 5 min, se filtró y se concentró a temperatura ambiente para proporcionar 5-(7-amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (95 mg).

LCMS: m/z ESI, $[M+H]^+$ = 670,4, t_R = 1,26 min (Método A)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 – 7,55 (m, 1H), 7,32 – 7,20 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,93 – 5,64 (m, 1H), 5,63 – 5,44 (m, 1H), 5,41 – 5,24 (m, 5H), 5,09 – 4,89 (m, 2H), 4,63 – 4,46 (m, 3H), 4,45 – 4,29 (m, 1H), 3,88 – 3,74 (m, 4H), 3,74 – 3,50 (m, 6H), 3,49 – 3,32 (m, 2H), 2,98 – 2,31 (m, 11 H), 1,89 – 1,69 (m, 4H).

Ejemplo 26: 5-((1*S*,4*R*)-7-amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida (Compuesto 176b)

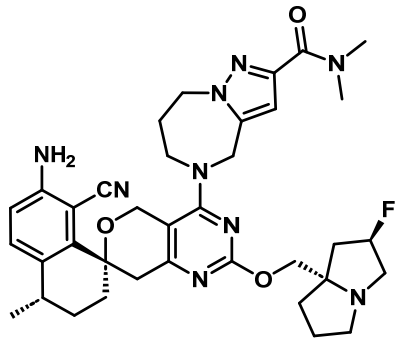


Los diastereómeros de 5-(7-amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida se separó mediante Chiralpak IB-N (21 x 250 mm, 5 um, P/N 88445) en ACCQPrep bajo cosolvente isocrático (metanol con dietilamina al 0,25 %) para proporcionar 5-((1*S*,4*S*)-7-amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**Pico 1**) (1,2 mg) y 5-((1*S*,4*R*)-7-amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**Pico 2**) (1,9 mg).

Pico 2: HPLC quiral: t_R = 2,13 min (Chiralpak IB-U (3,0 x 100 mm, 1,6 um, P/N 81U83, cosolvente isocrático al 50 %) (etanol con dietilamina al 0,05 %)

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7,23 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,00 – 4,88 (m, 4H), 4,80 – 4,71 (m, 2H), 4,68 – 4,51 (m, 3H), 4,45 – 4,31 (m, 3H), 3,92 – 3,79 (m, 2H), 3,55 – 3,46 (m, 3H), 3,20 – 3,13 (m, 5H), 3,10 – 2,77 (m, 9H), 1,38 – 1,13 (m, 4H), 0,88 – 0,71 (m, 4H).

Ejemplo 27: 5-((1*S*,4*S*)-7-amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida (Compuesto 176c)

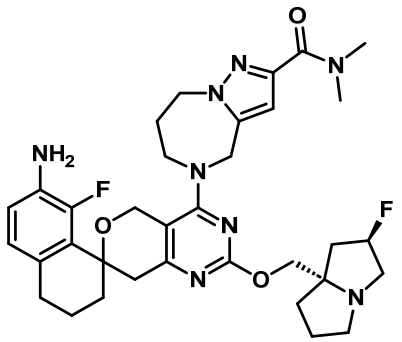


5-((1*S*,4*S*)-7-amino-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-

pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (1,2 mg) se obtuvo del **ejemplo 26**, como **pico 1**: HPLC quiral: t_R = 1,44 min (Chiralpak IB-U (3,0 x 100 mm, 1,6 um, P/N 81U83, cosolvente isocrático al 50 %) (etanol con dietilamina al 0,05 %).

^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,50 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,72 (d, 1H), 5,42 – 5,24 (m, 2H), 5,08 – 4,97 (m, 4H), 4,78-4,59 (s, 7H), 4,35 – 4,06 (m, 2H), 4,00 – 3,82 (m, 4H), 3,49 – 3,10 (m, 2H), 2,67 – 2,10 (m, 13H), 1,70 – 1,40 (m, 4H).

Ejemplo 29: 5-(7-Amino-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida (Compuesto 185a)



Etapa 1: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-

il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

A un vial de 10 ml se añadió (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (95 mg, 46 % en peso, 1 *equiv.*, 56 µmol) en MeOH (4 ml). El vial se evacuó y se rellenó con nitrógeno y después se añadió paladio sobre carbono (59 mg, 10 % en peso, 1 *equiv.*, 56 µmol). La atmósfera inerte se intercambió con hidrógeno al desgasificar la mezcla de reacción bajo presión reducida con flujo de retorno de hidrógeno de un balón. La mezcla de reacción negra se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 72 horas. En este punto la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con metanol, el filtrado se concentró y el residuo se basificó con carbonato de potasio acuoso y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 73 mg de material crudo que se purificó por HPLC preparativa (Gemini® 5 µm NX-C18 110 Å, elución en columna de 100 x 30 mm con un gradiente de MeCN de 40 a 100 % en tampón de bicarbonato de amonio 10 mM) para producir (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-

il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (31 mg, 56 µmol) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 749,5 t_R = 1,64 min (Método B)

Etapa 2: 5-(7-Amino-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida

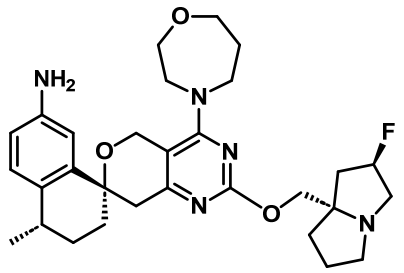
A un vial se añadió (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (30,0 mg, 1 *equiv*., 40,1 µmol) de DCM (1 ml). Se añadió una solución de HCl 2 M en Et_2O (200 µl, 10 *equiv*., 401 µmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. En este punto LCMS mostró que todo el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (10 ml) y agua (2 ml). Las capas se basificaron con hidróxido de amonio concentrado hasta que se alcanzó pH = 10 bajo agitación. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM tres veces (10 ml cada una). Los

compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 5-(7-amino-8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (14 mg, 22 µmol) como un sólido blanco después de la liofilización.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 649,5 t_R = 1,35 min (Método B)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,75 – 6,67 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,58-4,42 (m, 2H), 4,06 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,88 – 3,77 (m, 2H), 3,69 – 3,60 (m, 2H), 3,42 (d, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,28 – 3,10 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,00 – 2,87 (m, 2H), 2,81 – 2,61 (m, 2H), 2,33 – 2,07 (m, 5H), 2,01 – 1,63 (m, 7H)

Ejemplo 30: (1*S*,4*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (Compuesto 163a)



Etapa 1: (4*S*)-7-bromo-4-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

DIPEA (2,02 g, 2,72 ml, 16 *equiv.*, 15,6 mmol) se suministró a un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía (4*S*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (416 mg, 1 *equiv.*, 977 µmol) y 1,4-oxazepano, HCl (538 mg, 4,0 *equiv.*, 3,91 mmol) en MeCN (6,50 ml). La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 3 horas. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía de sílice a presión (EtOAc al 0-100 % en DCM) para dar (4*S*)-7-bromo-4-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (329 mg, 0,57 mmol) que se usó como en la etapa posterior.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 490,4, t_R = 2,84 min (Método E)

Etapa 2: ((4*S*)-4-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

A un vial de 30 ml que contiene (4*S*)-7-bromo-4-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (329 mg, 1 *equiv.*, 671 µmol) y carbamato de *terc*-butilo (393 mg, 5,0 *equiv.*, 3,35 mmol) se añadió carbonato de cesio (656 mg, 3 *equiv.*, 2,01 mmol) y BrettPhos Pd-G4 (92,6 mg, 0,15 *equiv.*, 101 µmol). El vial de reacción se purgó con nitrógeno seguido de la adición de 1,4-dioxano (2,8 ml). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se cargó en seco directamente sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna a presión (EtOAc de 0 al 100 % en DCM) para dar ((4*S*)-4-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (243 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 527,3, t_R = 2,69 min (Método E)

Etapa 3: ((4*S*)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

El metanol (6,15 ml) y agua (3,08 ml) se añadieron a un vial que contenía ((4*S*)-4-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (243 mg, 1 *equiv.*, 461 µmol) seguido de Oxona (851 mg, 3 *equiv.*, 1,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se inactivó con 3 ml de tiosulfato de sodio saturado y se diluyó con 20 ml de agua y 30 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con 3 x 25 ml de EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar ((4*S*)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (240 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 559,2, t_R = 3,14 min (Método E)

Etapa 4: ((4*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

El terc-butóxido de sodio (322 µl, 2,0 M en THF, 1,5 *equiv.*, 644 µmol) se añadió gota a gota a un vial que contenía ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (61,5 mg, 0,9 *equiv.*, 387 µmol) y ((4*S*)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (240 mg, 1 *equiv.*, 430 µmol) en THF a 0 °C. La reacción se inactivó después de 30 minutos con 2,0 ml de cloruro de amonio saturado y después se diluyó con 5 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 20 ml) y los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta un residuo bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de cierre a presión (12 g de columna de SiO_2, MeOH al 0-20 % en DCM) para dar ((4*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (140 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 638,4, t_R = 2,01 min (Método E)

<u>Etapa 5: (1*S*,4*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-</u>

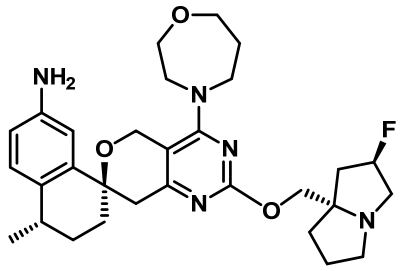
il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina

El cloruro de hidrógeno (3 ml, 2,0 M en éter, 30,0 *equiv.*, 6,0 mmol) se añadió gota a gota a un vial que contenía ((4*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (140 mg, 1 *equiv*, 220 µmol) en DCM (3 ml) y después se agitó durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar (4*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-amina (140 mg, 0,22 mmol) como una mezcla de diastereómeros, que se sometió a SFC quiral (Chiralpak IA, 21 mm ID x 250 mm, 5 µm, número de pieza 810445) con elución con EtOH al 30 %, TEA al 0,05 %, cosolvente isocrático al 70 % de CO_2, inyecciones apiladas para permitir (1*S*,4*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-amina (**Pico 1**) (31,8 mg) y (1*R*,4*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-amina (**Pico 2**) (31,3 mg).

Pico 1: LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ >95 % *dr*., 538,3 t_R = 3,73 minutos. (Chiralpak IA, 2,1 mm ID x 50 mm, 1,6 µm, número de pieza 80U83). MeOH al 30 %, DEA al 0,25 %, CO_2 al 70 % con cosolvente isocrático al 30 % de B.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,51 (d, *J* = 51,9 Hz, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,78 – 3,65 (m, 6H), 3,52 (m, 1H), 3,28 – 3,18 (m, 1H), 2,92 – 2,65 (m, 5H), 2,56 – 2,36 (m, 3H), 2,23 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 31: (1*R*,4*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (Compuesto 163b)



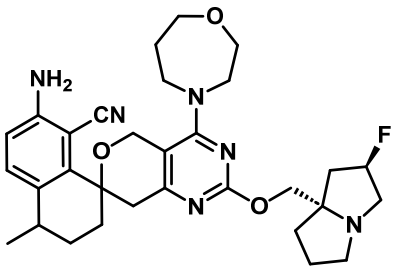
(1*R*,4*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (31,3 mg) se obtuvo del

ejemplo 30, como **pico 2**: SFC quiral (Chiralpak IA, 21 mm ID x 250 mm, 5 µm, número de pieza 810445) con elución con EtOH al 30 %, TEA al 0,05 %, cosolvente isocrático de CO_2 al 70 %, inyecciones apiladas.

Pico 2: LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ > 95 % dr., 538,3, t_R = 4,90 minutos. (Chiralpak IA, 2,1 mm ID x 50 mm, 1,6 µm, número de pieza 80U83). MeOH al 30 %, DEA al 0,25 %, CO_2 al 70 % con cosolvente isocrático al 30 % de B.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 5,35 – 5,18 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,72 (m, 5H), 3,64 (m, 2H), 3,34 – 3,17 (m, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,01 – 2,86 (m, 3H), 2,32 – 2,21 (m, 2H), 2,20 – 2,13 (m, 2H), 2,11 – 2,02 (m, 3H), 1,93 (m, 6H), 1,26 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 32: 7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (Compuesto 179a)



Etapa 1: 7-amino-4-metil-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona

A un recipiente de presión cargado con 7-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (10,0 g, 1,00 *equiv.*, 41,8 mmol) y óxido de cobre(I) (598 mg, 0,10 *equiv.*, 4,18 mmol), se añadieron NMP (27,9 ml) e hidróxido de amonio (29,3 g, 32,4 ml, 20 *equiv.*, 836 mmol) bajo nitrógeno. El recipiente de presión se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en un embudo separador cargado con agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (carga: CH_2Cl_2, columna: RediSep Rf Gold 330 g, 200 ml/min, heptano/EtOAc, 2 → 50 % durante 25 min) para proporcionar 7-amino-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (6,18 g), como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 3,70 (br s, 2H), 2,99 (dqd, 1H), 2,75 (ddd, 1H), 2,55 (ddd, 1H), 2,20 (dddd, 1H), 1,84 (dddd, 1H), 1,35 (d, 3H)

Etapa 2: 7-amino-8-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona

A una solución de 7-amino-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (615 mg, 1,00 *equiv.*, 3,51 mmol) en DMF (5,85 ml) a 0 °C, se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (625 mg, 1,00 *equiv.*, 3,51 mmol) en DMF (2,92 ml) gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y a temperatura ambiente (se retiró el baño de hielo/agua) durante 2,5 horas. Tras la conversión completa al producto deseado observado por LCMS analítica, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (8,0 ml). Se añadió EtOAc (8,0 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8,0 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (carga: CH_2Cl_2, columna: RediSep Rf Gold 40 g, 40 ml/min, heptano/EtOAc, 2 → 50 % durante 20 min) para proporcionar 7-amino-8-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (814 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 254,01, t_R = 2,37 minutos (Método E)

Etapa 3: 8-bromo-7-(dibencilamino)-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona

A una solución de 7-amino-8-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (4,00 g, 1,0 *equiv.*, 15,7 mmol) en MeCN (120 ml) a temperatura ambiente, se añadieron

bromuro de bencilo (5,92 g, 4,12 ml, 2,2 *equiv.*, 34,6 mmol) y carbonato de potasio (6,53 g, 3,0 *equiv.*, 47,2 mmol) secuencialmente. La mezcla resultante se agitó vigorosamente en reflujo durante 18 horas. Después de lo cual, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron carbonato de potasio adicional (3,26 g, 1,5 *equiv.*, 23,6 mmol) y bromuro de bencilo (2,96 g, 2,06 ml, 1,1 *equiv.*, 17,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó durante otras 7,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y enjuagaron con EtOAc. El filtrado se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (carga: CH_2Cl_2, columna: RediSep Rf Gold 330 g, 200 ml/min, heptano/EtOAc, 1 → 30 % durante 25 min) para proporcionar 8-bromo-7-(dibencilamino)-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (6,81 g, 15,7 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 434,0, t_R = 2,31 minutos (Método A)

<u>Etapa 4: 8-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-7-(dibencilamino)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol</u>

A una solución de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (4,81 g, 1,5 equiv., 23,5 mmol) en THF (116 ml) a -78 °C, se añadió LDA (1,0 M en THF/hexanos) (5,03 g, 47,0 ml, 1,0 M, 3,0 equiv.,

47,0 mmol) gota a gota. La mezcla transparente resultante, se agitó a -78 °C durante 1,25 horas, seguido de la adición gota a gota de una solución de 8-bromo-7-(dibencilamino)-4-metil-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona (6,80 g, 1,0 *equiv.*, 15,7 mmol) en THF (58,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de HCl (2,0 M en Et_2O) (1,83 g, 25,0 ml, 2,0 M, 3,2 *equiv.*, 50,1 mmol) a -78 °C, seguido de la adición de una mezcla 1:1 de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y agua (100 ml). La mezcla bifásica se calentó hasta temperatura ambiente y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (carga: CH_2Cl_2, columna: RediSep Rf Gold 330 g, 200 ml/min, heptano/EtOAc, 2 → 50 % durante 27 min) para proporcionar 8-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-7-(dibencilamino)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (7,87 g, 12,3 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 638,8, t_R = 2,46 minutos (Método A)

<u>Etapa 5: *N*,*N*-dibencil-8-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-amina</u>

A una solución de 8-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-7-(dibencilamino)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (2,00 g, 1,0 *equiv.*, 3,13 mmol) en THF (26,1 ml) a -78 °C, se añadió n-butillitio (2,5 M en hexanos) (441 mg, 2,75 ml, 2,50 M, 2,2 *equiv.*, 6,89 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (895 mg, 1,5 *equiv.*, 4,69 mmol) en THF (13,0 ml). Se eliminó el baño de acetona/hielo seco y la mezcla de reacción se agitó durante otras 1,5 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de una mezcla 1:1 de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua (24 ml). Se añadió EtOAc (20 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, columna: RediSep Rf Gold 80 g, 60 ml/min, heptano/EtOAc, 0 → 10 % durante 25 min) para proporcionar *N*,*N*-dibencil-8-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (1,15 g, 1,85 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 620,1, t_R = 4,60 minutos (Método E)

Etapa 6: *N*,*N*-dibencil-8-bromo-4-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-amina

A una solución de *N*,*N* -dibencil-8-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (1,12 g, 1,0 *equiv.*, 1,80 mmol) y clorhidrato de 1,4-oxazepano (620 mg, 2,5 *equiv.*, 4,51 mmol) en 1,4-dioxano (9,02 ml) a temperatura ambiente, se añadió DIPEA (1,63 g, 2,20 ml, 7,0 *equiv.*, 12,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4,3 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (carga: CH_2Cl_2, columna: RediSep Rf Gold 80 g, 60 ml/min, heptano/EtOAc, 2 → 50 % durante 27 min) para proporcionar *N*,*N*-dibencil-8-bromo-4-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-amina (1,17 g, 1,71 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 685,6, t_R = 1,92 minutos (Método A)

Etapa 7: 7-(dibencilamino)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo

A un matraz de 100 ml cargado con cianuro de cobre(I) (1,53 g, 10 *equiv.*, 17,1 mmol), se añadió una solución de *N*,*N*-dibencil-8-bromo-4-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (1,17 g, 1 *equiv.*, 1,71 mmol) en DMF (34,1 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2,25 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Se añadió agua (30 ml) y CH_2Cl_2 (30 ml) y una mezcla 1:1 de NH_4OH y MeOH concentrados (30 ml) y la mezcla se vertió en un embudo separador cargado con agua (50 ml), CH_2Cl_2 (50 ml) y una mezcla 1:1 de NH_4OH y MeOH concentrados (270 ml). La mezcla se agitó vigorosamente, lo que produjo dos capas resueltas. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 1,39 g de residuo crudo.

El residuo anterior (1,39 g) se recogió en THF (28,4 ml), metanol (17,2 ml) y agua (17,2 ml), subsecuentemente, a temperatura ambiente, se añadió Oxona (9,02 g, 45 % en peso, 3 *equiv.*, 6,60 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (75 ml), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre

sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 7-(dibencilamino)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (1,10 g)

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 664,3, t_R = 2,16 minutos (Método A)

Etapa 8: 7-(Dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo

A un matraz cargado con ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (1,22 g, 5,0 *equiv.*, 7,68 mmol) se añadió una solución de 7-(dibencilamino)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (1,02 g, 1 *equiv.*, 1,54 mmol) en DMF (30,7 ml) bajo nitrógeno, a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió hasta 0 °C, seguido de la adición gota a gota de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,5 M en THF) (386 mg, 1,54 ml, 1,5 M, 1,5 *equiv.*, 2,30 mmol). El baño de hielo/agua se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de una mezcla 1:1 de una solución acuosa saturada de

cloruro de amonio y agua (24 ml). Se añadió EtOAc (50 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (carga: CH_2Cl_2, columna: RediSep Rf Gold 80 g, 60 ml/min, CH_2Cl_2/[CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH, 75:22,5:2,5], 0 → 100 % durante 30 min) para proporcionar 741 mg de material impuro cuyo componente principal es consistente con el producto deseado. El material se purificó adicionalmente mediante cromatografía de HPLC preparativa de fase inversa al dividir la purificación en 4 inyecciones (carga: DMSO (4 x 2,0 ml); columna: XSelect® CSH™ Prep C18 5 µm OBD™ 19x150 mm; fase móvil: agua con FA al 0,1 % / MeCN con FA al 0,1 %; flujo: 18,9 ml/min; gradiente: 10 → 35 % durante 1 min y después 35 → 55 % durante 20 min) para proporcionar 7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (485 mg, 653 µmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 743,5, t_R = 1,61 minutos (Método A)

<u>Etapa 9: 7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-</u>

il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo

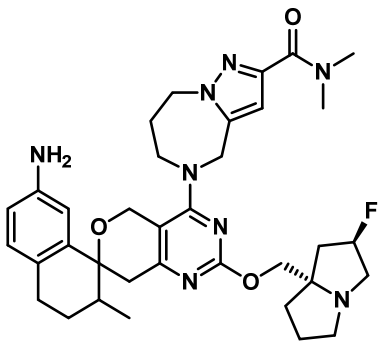
Un vial se cargó con 7-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (242 mg, 1 *equiv.*, 326 µmol) e hidróxido de paladio(II) sobre carbono (20 % en peso) (572 mg, 20 % en peso, 2,5 *equiv.*, 814 µmol). El espacio de cabeza del vial se evacuó y se rellenó con nitrógeno, seguido de la adición de MeOH (6,51 ml). El espacio de cabeza del vial se evacuó y se rellenó con hidrógeno de un balón tres veces, seguido de la adición de ácido acético (16 gotas). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El espacio de cabeza del vial se evacuó y se rellenó con nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y el filtrado se agitó con carbonato de sodio durante 5 min, se filtró y se concentró a temperatura ambiente para proporcionar 7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (183 mg)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,37 – 7,08 (m, 1H), 6,82 – 6,74 (m, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,06 – 4,93 (m, 1H),

4,84 – 4,80 (m, 1H), 4,13 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,07 – 4,00 (m, 1H), 3,91 – 3,77 (m, 5H), 3,76 – 3,67 (m, 2H), 3,29 – 3,10 (m, 4H), 3,04 – 2,86 (m, 3H), 2,33 – 1,78 (m, 12H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,31 – 1,22 (m, 3H).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 563,3, t_R = 1,27 minutos (Método A)

Ejemplo 33: 5-(7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida (Compuesto 134a)



Etapa 1: 7-bromo-2-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona

A una solución enfriada de LDA (1,0 g, 9,8 ml, 1 M, 9,8 mmol) se añadió 7-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (2,2 g, 9,8 mmol) en THF (10 ml) a - 78 °C. Después de agitar la mezcla durante 30 min, se añadió MeI (1,7 g, 0,73 ml, 12 mmol). La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante toda la noche. La mezcla

se trató con cloruro de amonio acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas agrupadas se concentraron y después se sometieron directamente a purificación (EtOAc/heptanos al 0-15 %) para proporcionar 7-bromo-2-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (466 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, 1H), 7,55 (dd, 2,2 Hz, 1H), 7,12 (d, 1H), 2,98 – 2,85 (m, 2H), 2,64 – 2,51 (m, 1H), 2,20 (ddd, 1H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,26 (d, 3H).

Etapa 2: 5-(7-bromo-2-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

A una solución de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (360 mg, 1,76 mmol) en THF (7,80 ml) se añadió LDA (376 mg, 3,50 ml, 1 M, 3,51 mmol) a -70 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 45 minutos. La mezcla se añadió, a través de una cánula, a una solución enfriada (-78 °C) de 7-bromo-2-metil-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona (280 mg, 1,17 mmol) en THF (3,90 ml). Después de agitar la mezcla durante 90 min, la mezcla se trató con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El crudo se sometió a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptanos al 0-20 %) para

proporcionar el 7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (160 mg) como un aceite transparente que se usó directamente en la siguiente etapa.

7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (150 mg, 338 µmol) en tolueno (25 ml) se trató con ácido fosfórico (1 gota) y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante aproximadamente 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso y EtOAc y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El crudo se sometió a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptanos al 0-50 %) para proporcionar 7-bromo-4'-cloro-2-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (40 mg) que se combinó con material anterior y se llevó directamente a la siguiente etapa (100 mg en total).

A una suspensión de *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 2HCl (132 mg, 2 *equiv.*, 470 µmol) en EtOH (2 ml) se añadieron 7-bromo-4'-cloro-2-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (100 mg, 235 µmol) y DIPEA

(152 mg, 205 µl, 1,17 mmol). La mezcla se calentó hasta 75 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y el crudo se sometió directamente a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM al 0-15 %) para proporcionar 5-(7-bromo-2-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (55 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 597,3, t_R = 1,92 minutos (Método C)

Etapa 3: 5-(7-bromo-2-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

A una solución de 5-(7-bromo-2-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (160 mg, 268 µmol) en agua (1,2 ml), metanol (1,2 ml) y THF (240 µl) se añadió Oxona (1,10 g, 45 % en peso, 803 µmol) en una porción. La suspensión se agitó durante 2 horas. La reacción se trató con tiosulfato de sodio acuoso, EtOAc (5 ml), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se

filtraron, y se concentraron. El crudo se sometió a purificación a cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM al 0-15 %) para proporcionar 5-(7-bromo-2-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (85 mg) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 629,2, 631,2, t_R = 1,85 minutos (Método C)

Etapa 4: 5-(7-Bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida

A una solución de 5-(7-bromo-2-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (59 mg, 94 µmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (19 mg, 0,12 mmol) en THF (2 ml) se añadió a una solución de KOtBu (0,14 ml, 1 M, 0,14 mmol) gota a gota a -40 °C. La mezcla se calentó hasta 0 °C. Después de 2 horas, la mezcla se trató con cloruro de amonio acuoso y EtOAc (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos

orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se sometió a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM al 0-20 %) para proporcionar 5-(7-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (55 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 708,4, 710,4, t_R = 1,45 minutos (Método C)

Etapa 5: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Una suspensión de carbamato de *terc*-butilo (14 mg, 0,12 mmol), 5-(7-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (55 mg, 78 µmol) y carbonato de cesio (51 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó durante 5 min seguido de la adición de XPhos paladaciclo G4 (14 mg, 16 µmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se

filtró a través de una almohadilla corta de celite. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se sometió directamente a purificación mediante cromatografía ultrarrápida [0-40 % (NH4OH al 2,5 % y MeOH al 20 % en DCM)/DCM] para proporcionar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 745,5, t_R = 1,47 minutos (Método C)

Etapa 6: 5-(7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida

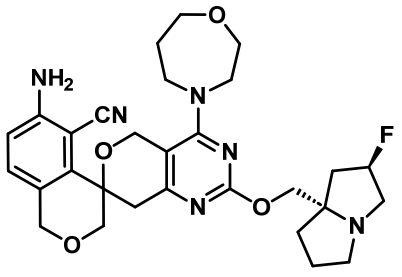
A una solución de (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (40 mg, 54 µmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió cloruro de hidrógeno en dioxano (0,13 ml, 4 M, 0,54 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se concentró y el crudo se sometió a purificación

mediante cromatografía de fase inversa (XSelect® CSH C18, 10x150 mm, fase móvil A: TFA al 0,1 % en H2O (v/v), fase móvil B: TFA al 0,1 % en MeCN (v/v), gradiente: fase móvil B al 0-50 % durante 25 minutos). para proporcionar la sal de ácido fórmico de 5-(7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (24 mg) como un polvo blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 645,5, t_R = 1,18 minutos (Método C)

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -171,60 – -172,22 (m).

Ejemplo 34: 6-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-5-carbonitrilo (Compuesto 180a)



Etapa 1: 6-aminoisocroman-4-ona

A un recipiente de presión que contenía 6-bromoisocroman-4-ona (1,0 g, 4,4 mmol) y óxido de cobre (I) (63 mg, 0,44 mmol), se añadieron NMP (1,0 ml) e hidróxido de amonio (3,4 ml, 88 mmol) bajo nitrógeno. El recipiente de presión se selló, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 17 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en un embudo separador cargado con agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un producto crudo que se sometió a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptanos al 0-50 %) para proporcionar 6-aminoisocroman-4-ona (56 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,80 (brs, 2H).

Etapa 2: 6-amino-5-bromoisocromano-4-ona

A una solución de 6-aminoisocroman-4-ona (50 mg, 0,31 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C, se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (55 mg, 0,31 mmol) en DMF (0,5 ml) gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se trató con agua y se extrajo con EtOAc y DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El crudo se sometió a purificación mediante

cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptanos al 0-55 %) para proporcionar 6-amino-5-bromoisocroman-4-ona (75 mg)

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 242,1, t_R = 1,78 minutos (Método E)

Etapa 3: 5-bromo-6-(dibencilamino)isocromano-4-ona

A una solución de 6-amino-5-bromoisocroman-4-ona (75,0 mg, 310 µmol) en MeCN (2 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato de potasio (214 mg, 1,55 mmol) seguido de la adición gota a gota de BnBr (180 µl, 1,55 mmol). La mezcla se calentó hasta 65 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se trató con carbonato de potasio adicional (100 mg, 0,72 mmol) y BnBr (100 µl, 0,84 mmol) y se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió después hasta temperatura ambiente y se trató con EtOAc y agua. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El crudo se sometió a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptanos al 0-40 %) para proporcionar 5-bromo-6-(dibencilamino)isocroman-4-ona (105 mg)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 – 7,27 (m, 8H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,24 (s, 4H).

Etapa 4: 5-bromo-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-6-(dibencilamino)isocroman-4-ol

(4-Cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (48,5 mg, 237 µmol) en THF (2,0 ml) se enfrió hasta -78 °C. Una solución de LDA (550 µl, 1,0 M, 545 µmol) se añadió gota a gota, se mantuvo una temperatura de reacción a -78 °C. Después de agitar durante 1 hora, se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-6-(dibencilamino)isocromano-4-ona (100 mg, 237 µmol) en THF (2,0 ml) y la reacción se agitó a -78 °C hasta que se observó un consumo completo del material de partida. Después, la mezcla se vertió en una solución de cloruro de amonio saturado (30 ml). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc y después DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El crudo se sometió a purificación (EtOAc/heptanos al 0-40 %) para proporcionar el 5-bromo-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-6-(dibencilamino)isocroman-4-ol (81 mg) parcialmente purificado, que se usó sin purificación adicional

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 628,1, t_R = 3,83 minutos (Método E)

Etapa 5: *N*,*N*-dibencil-5-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina

Un recipiente de reacción que contenía 5-bromo-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-6-(dibencilamino)isocroman-4-ol (81,0 mg, 129 µmol y trifenilfosfina (242 mg, 388 µmol) (soportado con polímero, 1,6 mmol/g) se desgasificó con nitrógeno. Luego, la mezcla se trató con THF seco (2,0 ml) y DCM seco (2,0 ml). Posteriormente, DIAD (80 µl, 388 µmol) se añadió gota a gota a la mezcla. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se filtró sobre celite y se enjuagó con DCM. El crudo concentrado se sometió directamente a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptanos al 0-30 %) para proporcionar el producto parcialmente purificado *N*,*N*-dibencil-5-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (39 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 608,2, t_R = 4,33 minutos (Método E)

Etapa 6: *N*,*N*-dibencil-5-bromo-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-6-amina

A una mezcla de *N*,*N*-dibencil-5-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (40,0 mg, 65,7 µmol) y

clorhidrato de 1,4-oxazepano (36,2 mg, 263 µmol) se añadió MeCN (1,0 ml) y DIPEA (136 mg, 183 µl, 1,05 mmol). La mezcla se agitó después a 80 °C durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla se concentró y se sometió directamente a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar *N*,*N*-dibencil-5-bromo-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (39,0 mg), que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 673,5, t_R = 2,87 minutos (Método E)

Etapa 7: *N*,*N*-dibencil-5-bromo-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina

Una mezcla de *N*,*N*-dibencil-5-bromo-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (40,0 mg, 59,4 µmol) y Oxona (170 mg, 125 µmol) se trató con MeOH (1 ml) y después agua (1 ml). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 4 horas y 30 minutos. La mezcla se trató con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar *N*,*N*-dibencil-5-bromo-2'-(metilsulfonil)-4'-

(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-6-amina (36 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 705,4, t_R = 3,56 minutos (Método E)

Etapa 8: *N*,*N*-Dibencil-5-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina

Un recipiente de reacción que contiene *N*,*N*-dibencil-5-bromo-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (121,0 mg, 171,5 µmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (81,9 mg, 514,4 µmol) se purgó con nitrógeno. Se añadió DMF (2 ml), seguido de la adición gota a gota de KOtBu (340 µl, 1,0 M, 342,9 µmol). La mezcla se agitó después durante 25 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla se trató con agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se sometió directamente a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM al 0-15 %) para proporcionar *N*,*N*-dibencil-5-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-6-amina (124 mg)

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 784,6, t_R = 2,61 minutos (Método E)

Etapa 9: 6-(Dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-5-carbonitrilo

El cianuro de cobre(I) (142 mg, 10 *equiv.*, 1,58 mmol) se añadió a *N*,*N*-dibencil-5-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (124 mg, 158 µmol) y DMF seco (3,0 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla agua (30 ml), DCM (30 ml), NH_4OH(ac) (20 ml) y metanol (20 ml). Las fases se separaron y la solución acuosa se lavó con DCM (2 x 20 ml). La fase orgánica se concentró para proporcionar 6-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-5-carbonitrilo (106 mg) y se usó inmediatamente sin purificación adicional.

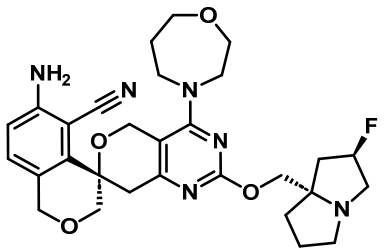
LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 731,5, t_R = 2,47 minutos (Método E)

Etapa 10: 6-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-5-carbonitrilo

A 6-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-5-carbonitrilo en un vial de reacción se añadió hidróxido de paladio(II) sobre carbono (202 mg, 20 % en peso, 287 µmol). El espacio de cabeza del vial se evacuó y se rellenó con nitrógeno, seguido de la adición de MeOH (3 ml). El espacio de cabeza del vial se evacuó y se rellenó con hidrógeno, seguido de la adición de ácido acético (4 gotas). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró sobre celite y se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se concentró hasta obtener un residuo y se purificó por cromatografía de fase inversa (XSelect® CSH C18, 10x150 mm, fase móvil A: TFA al 0,1 % en H_2O (v/v), fase móvil B: TFA al 0,1 % en MeCN (v/v), gradiente: 10-35 % de fase móvil B durante 25 minutos) para proporcionar 6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'pirrolizin-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-5-carbonitrilo (5,7 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 551,3, t_R = 1,38 minutos (Método E)

Ejemplo 34a. (*S*)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-5-carbonitrilo (Compuesto 180c)



Los diastereómeros de 6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-5-carbonitrilo (4 mg, 7,26 µmol) se separaron por SFC quiral (columna: Chiralpak IB-N 21 x 250 mm, 5 µm; número de pieza 88445; fase móvil: fase A para CO_2, y fase B para MeOH (DEA al 0,25 %), elución isocrática: B en A a partir del 30 % del régimen de flujo: 50 ml/min, detector: PDA, temperatura de la columna: 40 °C, Contrapresión: 120 bar) para proporcionar (*S*)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-5-carbonitrilo (**Pico 1**) (0,64 mg) y (*R*)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-

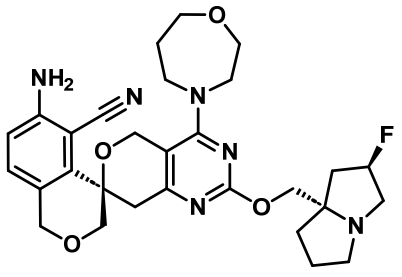
2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-5-carbonitrilo (**Pico 2**) (0,93 mg).

Pico 1: HPLC: t_R = 2,10 minutos (Método G; fase móvil A = CO_2, B = Metanol; isocrático 30 % B durante 5 minutos. @ 40 °C.)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,38 – 5,18 (m, 1H), 4,99 – 4,90 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,13 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,08 – 3,99 (m, 2H), 3,92 – 3,67 (m, 7H), 3,62 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,29 – 3,11 (m, 5H), 2,99 (td, J = 9,4, 5,2 Hz, 1H), 2,32 – 1,80 (m, 8H).

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -173,36 – -174,07 (m).

Ejemplo 34b. (*R*)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-5-carbonitrilo (Compuesto 180b)



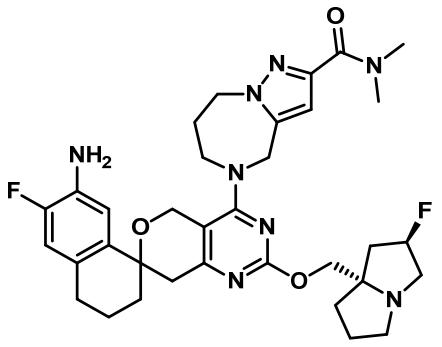
(*R*)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-

dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo (0,93 mg) se obtuvo del **ejemplo 34a**, como **pico 2**: HPLC: t_R = 2,61 minutos (Método G; fase móvil A = CO_2, B = Metanol; isocrático 30 % B durante 5 minutos. @ 40 °C.)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 53,9 Hz, 1H), 5,00 – 4,90 (m, 2H), 4,68 – 4,57 (m, 2H), 4,14 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,09 – 3,98 (m, 2H), 3,92 – 3,67 (m, 7H), 3,61 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,35 – 3,32 (m, 1H), 3,27 – 3,09 (m, 5H), 3,03 – 2,93 (m, 1H), 2,34 – 1,81 (m, 8H).

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -173,28 – -173,87 (m).

Ejemplo 35: 5-(7-amino-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 139a)



Etapa 1: 7-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

(4-Cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (1500 mg, 7,33 mmol) se disolvió en THF (15 ml) y se enfrió hasta -78 °C. La solución de LDA (18,7 ml, 0,9 M, 16,9 mmol) se añadió gota a gota mientras se mantenía una temperatura por debajo de -70 °C. La solución se agitó durante 30 minutos. Una solución de 7-cloro-6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (1,74 g, 8,8 mmol) en THF (2,3 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción mientras se mantenía una temperatura por debajo de -65 °C. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se canuló en una solución en agitación de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite dorado. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo al 0-20 % en DCM) para dar 7-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (513 mg, 1,27 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M-H_2O+H]^+$ 385,3, t_R = 2,05 minutos (Método A)

Etapa 2: 4',7-dicloro-6-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

7-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (513 mg, 1,27 mmol) se disolvió en tolueno (25,4 ml). El ácido fosfórico (147 mg, 87 µl, 1,27 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta 90 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y el solvente se eliminó al vacío. EtOAc (25 ml) y agua (25 ml) se añadieron al material crudo. La capa acuosa se lavó tres veces más con 25 ml de EtOAc y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron para dar 4',7-dicloro-6-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (471 mg, 1,1 mmol) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 385,3, t_R = 2,41 minutos (Método A)

Etapa 3: 5-(7-Cloro-6-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

4',7-dicloro-6-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-

d]pirimidina] (472 mg, 1,22 mmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 2HCl (564 mg, 1,63 *equiv*., 2,00 mmol) se disolvieron en etanol (3 ml) DIPEA (853 µl, 4,89 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 12 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el aceite marrón resultante se diluyó con EtOAc (10 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (15 ml) y NaOH (ac, 1 M) (15 ml). Los compuestos orgánicos se secaron después sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un sólido de color naranja claro. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO2, MeOH al 0-20 % en DCM) para dar 5-(7-cloro-6-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (563 mg, 1,01 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 557,3, t_R = 1,83 minutos (Método A)

<u>Etapa 4: 5-(7-cloro-6-fluoro-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida</u>

5-(7-Cloro-6-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-

d]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (563,8 mg, 1,012 mmol) y Oxona (1,53 g, 2,49 mmol) se disolvieron en metanol (6,7 ml). El agua (3,4 ml) se añadió gota a gota mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 12 horas. Una solución acuosa de tiosulfato de sodio (15 ml) se añadió a la mezcla, seguido de EtOAc (15 ml), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 5-(7-cloro-6-fluoro-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (564,8 mg, 0,96 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 589,3, t_R = 1,83 minutos (Método A)

Etapa 5: 5-(7-cloro-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

Un matraz de fondo redondo que contiene 5-(7-cloro-6-fluoro-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-

dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (564,8 mg, 1 *equiv.*, 959 µmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (149 mg, 0,98 *equiv.*, 936 µmol) se evacuó y se rellenó con N_2 tres veces y después se cargó con THF (1,91 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Una solución de 1 M de 2-metilpropan-2-olato de potasio en THF (1,918 ml) se añadió gota a gota a la solución. Después de 20 minutos se añadieron EtOAc (5 ml) y agua (5 ml) a la solución. La capa acuosa se lavó con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite de color naranja oscuro. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO2 0-25 % de MeOH en DCM) para dar 5-(7-cloro-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (296 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 667,9, t_R = 1,38 minutos (Método C)

<u>Etapa 6: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo</u>

5-(7-cloro-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (264 mg, 1 *equiv*., 395 µmol), carbonato de potasio (169 mg, 1,22 mmol), carbamato de terc-butilo (231,3 mg, 1,975 mmol), y BrettPhos Pd G4 (91 mg, 98,7 µmol) se combinaron bajo una atmósfera de nitrógeno. 1,4-Dioxano (2,0 ml) se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió después hasta 25 °C, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 0-50 % [DCM/MeOH/NH_4OH, 75:22,5:2,5] en DCM) para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)-metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de terc-butilo (158 mg, 0,21 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 749,5, t_R = 1,41 minutos (Método C)

Etapa 7: 5-(7-amino-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-

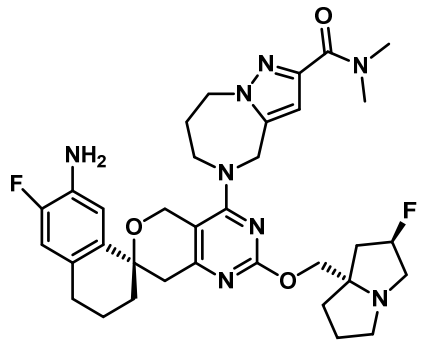
d]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

(4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (159 mg, 1 *equiv.*, 212 µmol) se disolvió en DCM (2,1 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió HCl (4,0 M en 1,4-dioxano) (2,7 ml, 10,6 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 45 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el material se secó durante 2 días al vacío para producir, 5-(7-amino-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (176,4 mg, que contiene solvente residual), como un sólido amarillo claro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,22 – 7,17 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,58 (d, *J* = 52,5 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 18,7 Hz, 3H), 4,71 – 4,40 (m, 5H), 3,99 (s, 2H), 3,88 – 3,62 (m, 5H), 3,48 (dd, *J* = 11,5, 4,5 Hz, 1H), 3,25 (s, 4H), 2,95 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,30 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,19 – 1,82 (m, 9H), 1,68 (s, 1H),

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 648,9, t_R = 1,24 minutos (Método C)

Ejemplo 35a. 5-((*R*)-7-amino-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 139b)



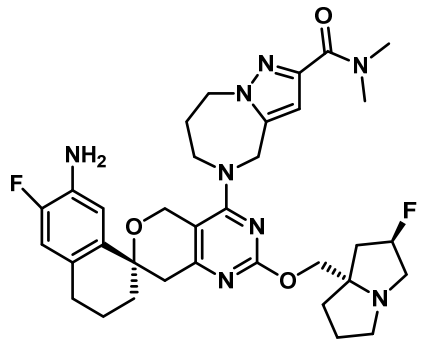
Los diastereómeros de 5-(7-amino-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida se separaron mediante el uso de cromatografía SFC preparativa (columna AS-5H 21 x 250 mm, régimen de flujo: 70 ml/min, Isopropanol al 45 % + 0,25 % de dietilamina en CO_2.) para proporcionar 5-((*R*)-7-amino-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-

tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 1**) (40,5 mg) y 5-((*S*)-7-amino-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 2**) (7,8 mg).

Pico 1: SFC: (**Columna** Columna ChiralPak AS-H 4,6 x 100 AS-5H 21 x 250 mm, régimen de flujo: 2,5 ml/min, isopropanol al 30 % + dietilamina al 0,25 % en CO_2) t_R = 1,97 minutos

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 649,2, t_R = 1,54 minutos (Método C)

Ejemplo 35b: 5-((*S*)-7-amino-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 139c)

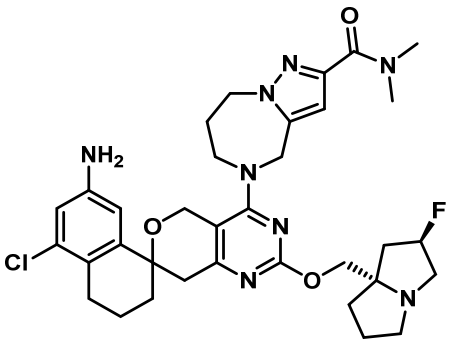


5-((*S*)-7-amino-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (7,8 mg) se obtuvo del **ejemplo 35a**, como **pico 2**: SFC: (Columna ChiralPak AS-H 4,6 x 100 mm Columna AS-5H 21 x 250 mm, régimen de flujo: 2,5 ml/min, isopropanol al 30 % + dietilamina al 0,25 % en CO_2) t_R = 2,76 minutos

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 649,2, t_R = 1,54 minutos (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,85 – 6,66 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,91 – 4,67 (m, 4H), 4,60 – 4,37 (m, 2H), 3,99 – 3,76 (m, 3H), 3,32 – 3,19 (m, 5H), 3,10 – 2,90 (m, 5H), 2,90 – 2,74 (m, 3H), 2,72 – 2,53 (m, 2H), 2,23 – 1,59 (m, 12H).

Ejemplo 37: 5-(7-Amino-5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 171a)



Etapa 1: 4-(4-Bromo-2-clorofenil)butanal

But-3-en-1-ol (2,73 g, 3,25 ml, 1,20 *equiv.*, 37,8 mmol) se añadió a una solución de 4-bromo-2-cloro-1-yodobenceno (10,0 g, 1,00 *equiv.*, 31,5 mmol), diacetato de paladio (424 mg, 0,06 *equiv.*, 1,89 mmol), hidrato de cloruro de tetrabutilamonio (18,7 g, 2,00 *equiv.*, 63,0 mmol), cloruro de litio (1,34 g, 1,00 *equiv.*, 31,5 mmol), y acetato de litio (5,20 g, 2,50 *equiv.*, 78,8 mmol) en DMF (75,0 ml) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 70 °C. La mezcla del producto se concentró, y el residuo que se obtuvo se diluyó con una mezcla 1:1 de cloruro de amonio acuoso saturado (125 ml) y EtOAc (125 ml). Las capas que se formaron se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 0-15 % en heptanos) para proporcionar 4-(4-bromo-2-clorofenil)butanal (3,09 g, 11,8 mmol) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1H), 7,70 – 7,67 (m, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 2,68 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 2H).

Etapa 2: Ácido 4-(4-bromo-2-clorofenil)butanoico

2-Metil-2-buteno (33,1 g, 50,1 ml, 40 *equiv.*, 473 mmol), monohidrato de dihidrógeno fosfato de sodio (16,3 g, 10 *equiv.*, 118 mmol) y clorito de sodio (5,34 g, 5,0 *equiv.*, 59,1 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución de 4-(4-bromo-2-clorofenil)butanal (3,09 g, 1,0 *equiv.*, 11,8 mmol) en una mezcla 2:1 de *t*-BuOH (78,8 ml) y agua (39,4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 15 min a 0 °C y durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla del producto se concentró directamente y después se diluyó con DCM (40 ml) y una mezcla 1:1 de agua y salmuera (40 ml). Las capas que se formaron se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 4-(4-bromo-2-clorofenil)butanoico (3,40 g, 12,0 mmol) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 2,67 (t, 2H), 2,24 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,82 – 1,72 (m, 2H).

Etapa 3: 7-Bromo-5-cloro-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona

Una solución de cloruro de oxalilo de 2,0 M (2,94 g, 11,6 ml, 2 *equiv.*, 23,1 mmol) se añadió lentamente a una solución de ácido 4-(4-bromo-2-clorofenil)butanoico (3,21 g, 1 *equiv.*, 11,6 mmol) y DMF (84,5 mg, 89,6 µl, 0,1 *equiv.*, 1,16 mmol) en DCM (60,6 ml) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró directamente y se diluyó con DCM (60,6 ml). El cloruro de aluminio (3,08 g, 2 *equiv.*, 23,1 mmol) se añadió a la mezcla bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla del producto se inactivó con agua fría (60 ml) y salmuera (20 ml). Las capas que se formaron se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 0-60 % en heptanos) para proporcionar 7-bromo-5-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (2,08 g, 802 mmol) como un sólido de color naranja.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,13 – 2,03 (m, 2H).

Etapa 4: 7-Bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

Una solución de LDA de 1,0 M (795 mg, 7,4 ml, 2,3 *equiv.*, 7,42 mmol) se añadió gota a gota, mientras se mantenía una temperatura por debajo de -70 °C, a una solución de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (660 mg, 1 *equiv.*, 3,22 mmol) en THF (6,7 ml) en un matraz seco bajo N_2 a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. Una solución de 7-bromo-5-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (924 mg, 1,1 *equiv.*, 3,56 mmol)en THF (1,0 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, mientras se mantenía una temperatura de -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 0-20 % en DCM) para dar 7-bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (272 mg, 586 µmol) como un polvo blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,28 (t, 1H), 4,84 – 4,78 (m, 1H), 4,68 – 4,61 (m, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,14 H – 1,81 m (m, 4H).

Etapa 5: 7-Bromo-4',5-dicloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

El ácido fosfórico (67,6 mg, 40 µl, 85 % en peso, 586 µmol) se añadió a una solución de 7-bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (272,1 mg, 1 *equiv.*, 586,2 µmol) en tolueno (12 ml) en un matraz seco bajo N_2. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla del producto se enfrió a temperatura ambiente y se concentró directamente. El residuo que se obtuvo se diluyó con EtOAc (3 ml) y agua (3 ml). Las capas que se formaron se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 7-bromo-4',5-dicloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (228 mg, 510 µmol) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,60 – 7,42 (m, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,03 (d, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 2H), 2,68 – 2,58 (m, 1H), 2,52 (s, 3H).

Etapa 6: 5-(7-Bromo-5-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-

d]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

DIPEA (264 mg, 355 µl, 4 *equiv*., 2,04 mmol) se añadió a una solución de 7-bromo-4',5-dicloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (228 mg, 1 *equiv*., 510 µmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 2HCl (229 mg, 1,6 *equiv*., 816 µmol) en EtOH (1,3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 22 horas a 70 °C. Se añadieron DMF (500 µl), *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 2HCl (229 mg, 1,6 *equiv*., 816 µmol), y DIPEA (131,8 mg, 178 µl, 2 *equiv*., 1,020 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas adicionales a 70 °C. La mezcla del producto se concentró directamente, y el residuo que se obtuvo se diluyó con EtOAc (3 ml). La solución del producto se lavó secuencialmente con agua (2 ml) y una solución acuosa de NaOH 1,0 M (2 ml). La capa orgánica lavada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 5-(7-bromo-5-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (306 mg, 495 µmol) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) [M+H]+ 617,1, t_R = 2,06 minutos (Método C)

Etapa 7: (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

1,4-dioxano (9,9 ml) que se purgó con N_2 durante 30 min se añadió a una mezcla de 5-(7-bromo-5-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (306 mg, 1 *equiv.*, 495 µmol), XPhos Pd G4 (128 mg, 0,3 *equiv.*, 149 µmol), carbonato de cesio (323 mg, 2 *equiv.*, 990 µmol), y carbamato de *terc*-butilo (69,6 mg, 1,2 *equiv.*, 594 µmol) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 100 °C. La mezcla del producto se enfrió a temperatura ambiente, se pasó a través de un filtro de jeringa y se concentró. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, DCM 0-40 %:MeOH:NH_4OH 75:22,5:2,5 en DCM) para dar (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (245 mg, 260 µmol) como un aceite de color naranja.

LCMS: m/z (ESI) [M+H]+ 654,2, t_R = 1,97 minutos (Método C)

Etapa 8: (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

mCPBA (251 mg, 77 % en peso, 4,28 *equiv.*, 1,12 mmol) se añadió a una solución de (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (245 mg, 70 % en peso, 1 *equiv*, 262 µmol) en DCM (5,2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C y durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla del producto se diluyó con DCM (2 ml) y una mezcla 3:1 de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua (5 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (255 mg, 220 µmol) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) [M+H]+ 686,3, t_R = 1,96 minutos (Método C)

Etapa 9: (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Una solución de 2-metilpropan-2-olato de potasio de 1,0 M (83,4 mg, 82,0 µl, 3,33 *equiv.*, 743 µmol) se añadió gota a gota a una solución de (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (255 mg, 60 % en peso, 1 *equiv.*, 223 µmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (57,7 mg, 1,63 *equiv.*, 362 µmol) en THF (446 µl) bajo N_2 a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadieron EtOAc (2 ml) y agua (1 ml) en secuencia a la solución del producto. La capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 2 ml). La capa acuosa se diluyó adicionalmente con cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml) y EtOAc (2 ml), después se concentró parcialmente al vacío. Se añadieron EtOAc (4 ml) y agua (2 ml). Las capas que se formaron se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El

residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-30 % en DCM) para dar (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (35,6 mg, 223 µmol) como un sólido de color naranja.

LCMS: m/z (ESI) [M+H]+ 765,5, t_R = 1,50 minutos (Método C)

Etapa 10: 5-(7-Amino-5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

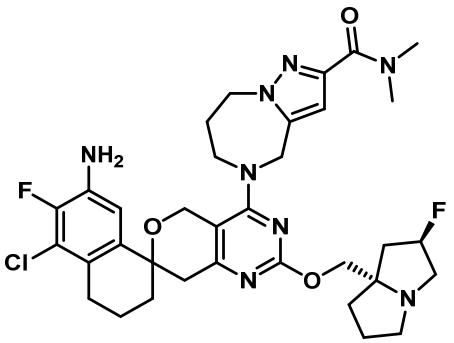
Una solución de HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (84,8 mg, 581 µl, 4,0 M, 50 *equiv.*, 2,33 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (35,6 mg, 1 *equiv.*, 46,5µmol) en DCM (465 µl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla del producto se concentró directamente,

y el residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (C18, MeCN al 0-100 % en agua (aditivo de NH_4OH al 0,1 %)) para proporcionar 5-(7-amino-5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazol[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida (3,2 mg, 4,8 µmol) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) [M+H]+ 665,4, t_R = 1,28 minutos (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 6,66 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,39 – 5,10 (m, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,71 – 4,56 (m, 2H), 4,52 (d, 1H), 4,46 – 4,38 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,98 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,86 – 3,80 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,13 – 3,00 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,93 – 2,81 (m, 3H), 2,76 – 2,59 (m, 2H), 2,10 – 1,98 (m, 6H), 1,91 – 1,69 (m, 6H).

Ejemplo 38: 5-(7-Amino-5-cloro-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 170a)



Etapa 1: 4-(4-Bromo-2-cloro-3-fluorofenil)butanal

Una solución de but-3-en-1-ol (748 mg, 1,2 *equiv.*, 10,4 mmol) y 1-bromo-3-cloro-2-fluoro-4-yodobenceno (2,90 g, 1 *equiv.*, 8,65 mmol) en DMF (10 ml) se añadió a una solución de cloruro de tetrabutilammonio, hidrato (5,12 g, 2 *equiv.*, 17,3 mmol), acetato de litio (1,43 g, 2,5 *equiv.*, 21,6 mmol) y cloruro de litio (367 mg, 1 *equiv.*, 8,65 mmol) en DMF (50 ml) bajo N_2. El acetato de paladio (II) (116 mg, 0,06 *equiv.*, 519 µmol) se añadió, y la mezcla de reacción se purgó con N_2 durante 7 min. La mezcla se agitó después durante 16 horas a 70 °C. La mezcla del producto se filtró, y la torta de filtro se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró, y el residuo que se obtuvo se diluyó con EtOAc (30 ml), éter (30 ml) y agua (100 ml). Las capas que se formaron se separaron, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (4 x 30 ml), solución acuosa de HCl 1,0 M (20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). La capa orgánica lavada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía

en columna (SiO_2, EtOAc al 0-50 % en hexanos) para proporcionar 4-(4-bromo-2-cloro-3-fluorofenil)butanal (1,65 g, 5,90 mmol) como un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,79 (t, 1H), 7,47 – 7,32 (m, 1H), 6,93 – 6,90 (m, 1H), 2,80 – 2,73 (m, 2H), 2,54 – 2,47 (m, 2H), 2,01 – 1,89 (m, 2H).

Etapa 2: Ácido 4-(4-bromo-2-cloro-3-fluorofenil)butanoico

El clorito de sodio (2,67 g, 5 *equiv.*, 29,5 mmol) se añadió lentamente a una mezcla de 4-(4-bromo-2-cloro-3-fluorofenil)butanal (1,65 g, 1 *equiv.*, 5,90 mmol), fosfato de sodio monohidratado monobásico (8,15 g, 10 *equiv.*, 59,0 mmol) y 2-metil-2-buteno (8,28 g, 12,5 ml, 20 *equiv.*, 118 mmol) en t-BuOH (30 ml) y agua (15 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de HCl 5,0 M para alcanzar un pH = 3. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-5 % en EtOAc) para proporcionar ácido 4-(4-bromo-2-cloro-3-fluorofenil)butanoico (1,70 g, 5,75 mmol) como un sólido blanquecino.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 – 7,35 (m, 1H), 6,95 – 6,91 (m, 1H), 2,83 – 2,76 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,01 – 1,91 (m, 2H).

Etapa 3: 7-Bromo-5-cloro-6-fluoro-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona

Cloruro de oxalilo (1,5 g, 1,0 ml, 2 *equiv.*, 12 mmol) y DMF (42 mg, 45 µl, 0,10 *equiv.*, 0,58 mmol)se añadieron a una solución de ácido 4-(4-bromo-2-cloro-3-fluorofenil)butanoico (1,7 g, 1 *equiv.*, 5,8 mmol) en DCM anhidro (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y después se concentró directamente. El residuo que se obtuvo se diluyó con DCM (10 ml) y se añadió cloruro de aluminio (1,5 g, 2 *equiv.*, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla del producto se diluyó con agua fría (10 ml) y $CHCl_3$ (10 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$(3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 0-50 % en hexanos) para producir 7-bromo-5-cloro-6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (1,47 g, 5,30 mmol) como un sólido blanquecino.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 279,1, t_R = 1,70 minutos (Método A).

Etapa 4: 7-Bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol

Una solución de LDA de 1,0 M (724 mg, 6,76 ml, 1 M, 2,5 *equiv.*, 6,76 mmol) se añadió a una solución de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (553 mg, 1 *equiv.*, 2,70 mmol) en THF anhidro (20 ml) a -78 °C mediante una bomba de jeringa durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Una solución de 7-bromo-5-cloro-6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (750 mg, 1 *equiv.*, 2,70 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió mediante una bomba de jeringa durante 15 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C. La mezcla del producto se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y se calentó a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml). Las capas orgánicas lavadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 0-40 % en DCM) para proporcionar 7-bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol (800 mg, 1,66 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 483,1, t_R = 1,87 minutos (Método 1).

Etapa 5: 7-Bromo-4',5-dicloro-6-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

El ácido fosfórico (203 mg, 80 % en peso, 1 *equiv.*, 1,66 mmol) se añadió a una suspensión de 7-bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (800 mg, 1 *equiv.*, 1,66 mmol) en tolueno anhidro (30 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla del producto se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 0-5 % en DCM) para proporcionar 7-bromo-4',5-dicloro-6-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (513 mg, 1,11 mmol) como un sólido blanquecino.

LCMS: m/z (ESI) $[M-H]^+$ 465,1, t_R = 2,26 minutos (Método A).

Etapa 6: 5-(7-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

Una solución de *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]clorhidrato de diazepino-2-carboxamida (406 mg, 1,5 *equiv*., 1,66 mmol), 7-bromo-4',5-dicloro-6-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (513 mg, 1 *equiv*., 1,11 mmol), y DIPEA (857 mg,1,16 ml, 6 *equiv*., 6,63 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó durante 48 horas a 110 °C. La mezcla del producto se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con $CHCl_3$ (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$:MeOH 4:1 (4 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10 % en EtOAc) para proporcionar 5-(7-bromo-5-cloro-6-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (601 mg, 945 µmol) como un sólido blanquecino.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 1H), 4,61 – 4,56 (m,

1H), 4,55 – 4,41 (m, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 1H), 3,81 – 3,68 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,20 – 2,97 (m, 5H), 2,91 – 2,64 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,34 – 2,05 (m, 4H), 1,94 – 1,75 (m, 2H).

Etapa 7: (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-6-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Bretphos Pd G4 (261 mg, 0,30 *equiv.*, 283 µmol) se añadió a una solución de 5-(7-bromo-5-cloro-6-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (600 mg, 1 *equiv.*, 943 µmol), carbonato de cesio (922 mg, 3 *equiv.*, 2,83 mmol), y carbamato de terc-butilo (553 mg, 5 *equiv.*, 4,72 mmol) en DMF (31,4 ml) bajo N_2. La mezcla de reacción se purgó con N_2 durante 3 minutos adicionales. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 100 °C. La mezcla del producto se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc (20 ml), y las capas de filtrado se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2,

MeOH al 0-10 % en DCM y después EtOAc al 100 % (aditivo NH_4OH al 1 %)) para proporcionar (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-6-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 298 µmol) como un sólido blanquecino.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 672,3, t_R = 5,20 minutos (Método I).

Etapa 8: (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-6-fluoro-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

El peróxido de hidrógeno (236 mg, 213 µl, 30 % en peso, 7 *equiv.*, 2,08 mmol) se añadió a una solución de (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-6-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 1 *equiv.*, 298 µmol), dihidrato de tungstato de sodio (9,81 mg, 0,10 *equiv.*, 29,8 µmol), e hidrógeno sulfato de tetra(but-1-il)amonio (16,2 mg, 0,16 *equiv.*, 47,6 µmol) en EtOAc (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 40 min a 40 °C. La mezcla del producto se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). La capa orgánica se separó, y la

capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para producir (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-6-fluoro-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (186 mg, 264 µmol) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 704,3, t_R = 4,55 minutos (Método I)

Etapa 9: (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Una solución de((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (126 mg, 3 *equiv*., 792 µmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió lentamente a una suspensión de hidruro de sodio (31,7 mg, 60 % en peso, 3 *equiv*., 792 µmol) en THF anhidro (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Una solución *de* (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-6-fluoro-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-

d]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (186 mg, 1 *equiv.*, 264 µmol)en THF anhidro (2 ml) se añadió, y la mezcla de reacción se agitó durante 1,25 horas a temperatura ambiente. La solución del producto se diluyó con agua fría (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 2-20 % 2 % NH_4OH en MeOH en DCM) para proporcionar (5-cloro-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (172 mg, 220 µmol) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 783,3, t_R = 1,82 minutos (Método B)

<u>Etapa 10: 5-(7-Amino-5-cloro-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida</u>

Monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (124 mg, 3 *equiv.*, 651 µmol) se añadió a una solución de (5-cloro-

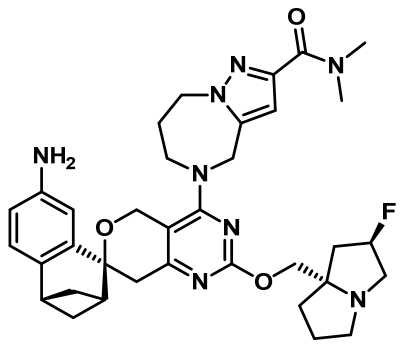
4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (170 mg, 1 *equiv.*, 217 µmol) en MeCN (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 60 °C. La mezcla del producto se concentró directamente y el residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (C18, MeCN al 0-100 % en agua (aditivo NH_4HCO_3 al 2 %)) para dar 5-(7-amino-5-cloro-6-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (111 mg, 162 µmol) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 683,4, t_R = 4,29 minutos (Método I)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,67 – 6,63 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,34 – 5,16 (m, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,58 – 4,33 (m, 5H), 4,08 – 3,98 (m, 2H), 3,97 – 3,90 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,74 – 3,63 (m, 1H), 3,33 – 3,16 (m, 5H), 3,16 – 2,91 (m, 7H), 2,82 – 2,68 (m, 2H), 2,32 – 2,04 (m, 6H), 2,02 – 1,67 (m, 6H).

Ejemplo 39: 5-((7*S*)-6'-amino-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-

2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanonaftalen]-4-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 172c)



Los diastereómeros de 5-(6'-amino-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanonaftalén]-4-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 3HCl (90 mg) se purificaron mediante el uso de cromatografía SFC preparativa (columna AD-H 21 x 250 mm, régimen de flujo: 70 ml/min, etanol al 35 % + 0,25 % de dietilamina en CO_2) para proporcionar 5-((7*S*)-6'-amino-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidin-7,4'-[1,3]metanonaftalén]-4-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 1**) (37,5 mg) y 5-((7*R*)-6'-amino-2-

(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidin-7,4'-[1,3]metanonaftalén]-4-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 2**) (51,7 mg).

El **pico 1** (37,5 mg) se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa (columna XSelect CSH Prep C18 5 µm 20 x 150 mm, régimen de flujo: 18,9 ml/min Fase móvil A: TFA al 0,1 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,1 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 90 % de H_2O/10 % de MeCN lineal a 70 % de H_2O/30 % de MeCN) para proporcionar 5-((7*S*)-6'-amino-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanoftalen]-4-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (7,4 mg)

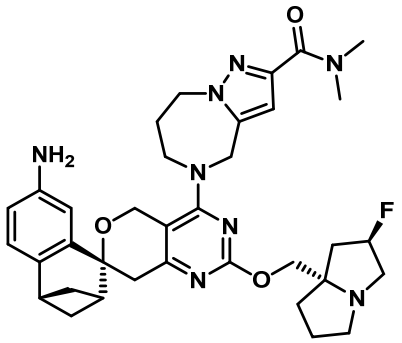
^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,57 (d, *J* = 51,7 Hz, 1H), 4,90 (m, 3H), 4,73 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,59 – 4,39 (m, 4H), 4,19 – 3,77 (m, 6H), 3,45 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,92 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 2,75 – 2,50 (m, 4H), 2,49 – 1,97 (m, 6H), 1,86 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 1,66 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H).

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -173,75 – -174,27 (m).

SFC: (Columna ChiralPak AD-H 4,6 x 100 mm, régimen de flujo: 2,5 ml/min, etanol al 45 % + dietilamina al 0,25 % en CO_2) t_R = 3,09 minutos

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 643,3, t_R = 1,1 minutos (Método C)

Ejemplo 40: 5-((7*R*)-6'-amino-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanaftaleno]-4-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 172b)



5-((7*R*)-6'-amino-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanonaftalen]-4-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida se obtuvo del **ejemplo 39**, como **pico 2**: cromatografía SFC

preparativa (columna AD-H 21 x 250 mm, régimen de flujo: 70 ml/min, 35 % de etanol + 0,25 % de dietilamina en CO_2.)

El **pico 2** (51,7 mg) se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa (columna XSelect CSH Prep C18 5 µm 20 x 150 mm, régimen de flujo: 18,9 ml/min Fase móvil A: TFA al 0,1 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,1 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 90 % de H_2O/10 % de MeCN lineal a 70 % de H_2O/30 % de MeCN) para proporcionar 5-((7*R*)-6'-amino-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2',3',5,8-tetrahidro-1'*H*-espiro[pirano[4,3-*d*]pirimidina-7,4'-[1,3]metanonaftalen]-4-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (8,4 mg).

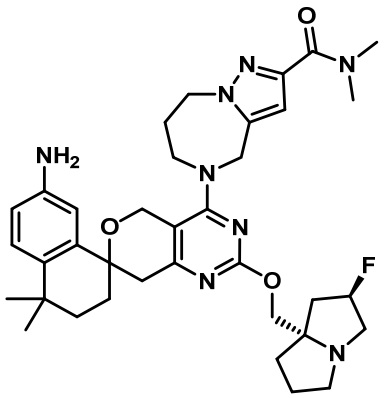
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,57 (d, *J* = 51,5 Hz, 1H), 4,93 (m, 4H), 4,75 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,62 – 4,42 (m, 4H), 4,24 – 3,81 (m, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,40 – 3,17 (m, 5H), 3,08 (s, 3H), 3,03 m, 1H), 2,94 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 2,74 – 2,50 (m, 4H), 2,49 – 1,99 (m, 6H), 1,86 (m, 1H), 1,66 (m, 1H).

^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ -173,44 – -175,02 (m).

SFC: (Columna ChiralPak AD-H 4,6 x 100 mm, régimen de flujo: 2,5 ml/min, etanol al 45 % + dietilamina al 0,25 % en CO_2) t_R = 3,52 minutos

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 643,3, t_R = 1,1 minutos (Método C)

Ejemplo 41: 5-(7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4,4-dimetil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 133a)



Etapa 1: 7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

Una solución de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (**Compuesto intermedio 1**) (1,0 g, 1 *equiv.*, 4,9 mmol) en THF (20 ml) se enfrió hasta -78 °C. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con N_2 tres veces. Después se añadió LDA (1,3 g, 12 ml, 1 M, 2,5 *equiv.*, 12 mmol) durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. Una solución de 7-bromo-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-

1(2*H*)-ona (1,3 g, 97 % en peso, 1 *equiv.*, 4,9 mmol) en THF (5 ml) se añadió después mediante el uso de una jeringa durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después del tiempo indicado, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso (10 ml) a -78 °C. La mezcla templada se calentó hasta temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo que se purificó por columna ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de elución de EtOAc al 0 % a EtOAc/Hexanos al 60 %) para dar 7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (820 mg) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M-OH]^+$ 459,1, t_R = 1,88 minutos (Método B)

<u>Etapa 2: 7-bromo-4'-cloro-4,4-dimetil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]</u>

Se añadió ácido fosfórico (206 mg, 85 % en peso, 1 *equiv.*, 1,79 mmol) a la suspensión de 7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (820 mg, 1

equiv., 1,79 mmol) en tolueno (16 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de elución de EtOAc al 0 % a EtOAc/Hexanos al 50 %) para dar 7-bromo-4'-cloro-4,4-dimetil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (510 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 439,1, t_R = 2,02 minutos (Método B)

Etapa 3: 5-(7-bromo-4,4-dimetil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

DIPEA (570 mg, 99 % en peso, 6 *equiv*., 4,37 mmol) se añadió a la mezcla de 7-bromo-4'-cloro-4,4-dimetil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (320 mg, 1 *equiv*., 728 µmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (356 mg, 2 *equiv*, 1,46 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y DMA (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró

hasta la sequedad para dar el producto crudo. El producto crudo se trató con agua fría (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se filtró y se enjuagó con agua y éter (1 ml) para dar 5-(7-bromo-4,4-dimetil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (400 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 611,3, t_R = 1,87 minutos (Método B)

Etapa 4: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4,4-dimetil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Brettphos Pd G4 (30,1 mg, 0,1 *equiv.*, 32,7 µmol) se añadió a una mezcla de 5-(7-bromo-4,4-dimetil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (200 mg, 1 *equiv.*, 327 µmol) y carbamato de terc-butilo (192 mg, 5 *equiv.*, 1,64 mmol) y carbonato de cesio (266 mg, 2,5 *equiv.*, 818 µmol) en 1,4-dioxano (5 ml) bajo N_2. El vial se evacuó y se rellenó con N_2 tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), y la capa acuosa se

extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se lavó con salmuera (5 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Los extractos orgánicos combinados se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo que se purificó por columna ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de elución: MeOH/DCM:0-6 %) para proporcionar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4,4-dimetil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (201 mg) como un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 648,4, t_R = 1,90 minutos (Método B)

Etapa 5: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4,4-dimetil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

El ácido 3-clorobenzoperoxoico (132 mg, 85 % en peso, 3 *equiv*., 648 µmol) se añadió a la solución de (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4,4-dimetil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (140 mg, 1 *equiv*, 216 µmol) en DCM (5 ml). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), bicarbonato de sodio

acuoso saturado (5 ml) y tiosulfato de sodio acuoso (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato de potasio acuoso saturado (2 ml) y salmuera (2 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto crudo, (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4,4-dimetil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (160 mg), como un sólido amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 680,4, t_R = 1,70 minutos (Método B)

<u>Etapa 6: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4,4-dimetil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo</u>

((7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (98,4 mg, 3 *equiv.*, 618 µmol) se añadió a la suspensión de hidruro de sodio (24,7 mg, 60 % en peso, 3 *equiv.*, 618 µmol) en THF (6 ml) bajo N_2. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió

lentamente una solución de (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4,4-dimetil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (140 mg, 1 *equiv.*, 206 µmol) en THF (3 ml) a través de una jeringa. La solución marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (5 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de elución: DCM(90 %)-MeOH(9 %)-NH_3H_2O(1 %)/DCM:0-60 %) para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4,4-dimetil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (60 mg) como un sólido marrón claro.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 759,5, t_R = 1,80 minutos (Método B)

<u>Etapa 7: 5-(7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4,4-dimetil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-</u>

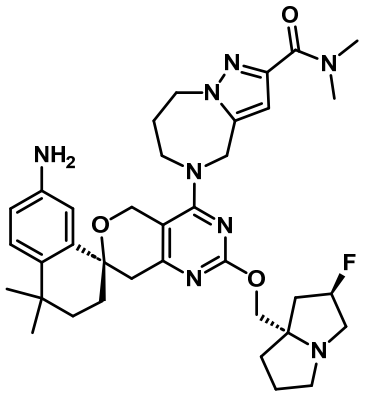
d]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

La solución de éter de HCl (132 µl, 2 M, 10 *equiv.*, 264 µmol) se añadió lentamente a la solución de (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4,4-dimetil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (20,0 mg, 1 *equiv.*, 26,4 µmol) en DCM (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y se lavó después con éter dietílico y se secó para dar 5-(7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4,4-dimetil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-pirazolo[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 2HCl (16 mg) como un amarillo pálido.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 659,6, t_R = 1,46 minutos (Método B)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (br s, 1H), 10,23 (br s, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,57 (d, 1H), 5,07 – 4,79 (m, 3H), 4,71 (m, 1H), 4,60 – 4,39 (m, 4H), 4,03 – 3,76 (m, 6H), 3,25 (s, 4H), 3,01 – 2,79 (m, 5H), 2,29 (d, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (d, 4H), 1,79 (d, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,28 (d, 6H).

Ejemplo 42: 5-((*R*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4,4-dimetil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 133c)



Los diastereómeros de 5-(7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4,4-dimetil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida se separaron mediante cromatografía SFC preparativa (columna Celulosa-1 21 x 250 mm, régimen de flujo: 150 ml/min, Metanol al 50 % + 0,1 % de dietilamina en CO_2.) para proporcionar 5-((*R*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4,4-dimetil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-

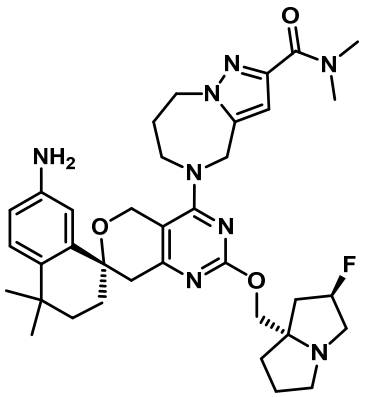
pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 1**) (31,2 mg) y 5-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4,4-dimetil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 2**) (48 mg).

Pico 1: SFC: (Columna Lux Celulosa-1 6x 150 mm, 5 µm, régimen de flujo: 1 ml/min, etanol al 10 % en hexanos al 90 % + dietilamina al 0,25 %) t_R = 7,38 minutos

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,00 (d, 1H), 6,60 – 6,51 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,58 (d, 1H), 4,44 (t, 2H), 4,26 – 3,99 (m, 2H), 3,95 – 3,76 (m, 2H), 3,58 – 3,36 (m, 2H), 3,23 (s, 4H), 3,11 – 2,95 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 2,35 – 2,14 (m, 2H), 2,14 – 2,02 (m, 2H), 2,02 – 1,75 (m, 7H), 1,75 – 1,64 (m, 1H), 1,64 – 1,48 (m, 1H), 1,17 (d, 7H).

^{19}F RMN (DMSO, 376 MHz): δ -172,7, -172,5.

Ejemplo 43: 5-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4,4-dimetil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 133b)



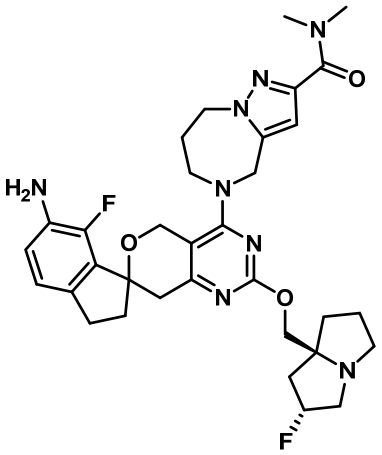
5-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4,4-dimetil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (48 mg) se obtuvo del **ejemplo 42**, como **pico 2**: SFC: (Columna Lux Celulosa-1 6x 150 mm, 5 µm, régimen de flujo: 1 ml/min, etanol al 10 % en hexanos al 90 % + dietilamina al 0,25 %) t_R = 44,3 minutos

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,99 (d, 1H), 6,58 – 6,43 (m, 3H), 5,23 (d, 1H), 4,92 – 4,66 (m, 5H), 4,55 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,99 – 3,71 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,13 – 3,00 (m, 2H), 3,00 – 2,86 (m, 4H), 2,85 – 2,72 (m,3H), 2,16 – 2,02 (m, 2H), 2,02 – 1,85 (m, 4H), 1,85 – 1,63 (m, 4H), 1,62 – 1,50 (m, 1H), 1,17 (d, 7H).

^{19}F RMN (DMSO, 376 MHz): δ_F -172,1 -171,2

Ejemplo 44: 5-(6-Amino-7-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,3,5',8'-

tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 160a)



Etapa 1: 6-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol

Una solución de LDA de 1,0 M en THF (722 mg, 6,74 ml, 2,3 *equiv.*, 6,74 mmol) se añadió gota a gota, mientras se mantenía una temperatura por debajo de -74 °C, a una solución de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (600 mg, 1 *equiv.*, 2,93 mmol) en THF (5,90 ml) en un matraz seco a -78 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C. Una solución de 6-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (604 mg, 0,9 *equiv.*, 2,64 mmol) en THF (5,90 ml) se añadió gota a gota, mientras se mantenía una temperatura por debajo de -74 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Una solución acuosa

saturada de cloruro de amonio (6,0 ml) se añadió, y la mezcla del producto se agitó durante 15 minutos. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 0-15 % en DCM) para proporcionar 6-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (250 mg, 576 µmol) como una espuma blanca.

LCMS: m/z (ESI) [M+H]+ 433,1, t_R = 3,44 minutos (Método E)

Etapa 2: 6-Bromo-4'-cloro-7-fluoro-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

El ácido fosfórico (75,8 mg, 45,0 µl, 85 % en peso, 1,2 *equiv.*, 657 µmol) se añadió a una solución de 6-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (250 mg, 95 % en peso, 1 *equiv.*, 548 µmol) en tolueno (1,10 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 45 minutos. La solución del producto se concentró, y el residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 0-50 % en heptanos) para proporcionar 6-bromo-4'-cloro-7-fluoro-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (205 mg, 0,47 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) [M+H]+ 415,0, t_R = 3,30 minutos (Método E)

Etapa 3: 5-(6-Bromo-7-fluoro-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

DIPEA (104 mg, 140 µl, 2 *equiv.*, 801 µmol) se añadió a una solución de 6-bromo-4'-cloro-7-fluoro-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (167 mg, 1 *equiv.*, 401 µmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, HCl, HCl (182 mg, 99 % en peso, 1,6 *equiv.*, 641 µmol) en EtOH (1,60 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 20 horas. La mezcla del producto se diluyó con EtOAc (3 ml) y se sonicó durante 30 minutos. La mezcla del producto se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-5 % en DCM) para proporcionar 5-(6-bromo-7-fluoro-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (150 mg, 0,25 mmol) como una espuma blanca.

LCMS: m/z (ESI) [Br^{81} M+H]+ 589,2, t_R = 1,73 minutos (Método C)

Etapa 4: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-7-fluoro-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

Una solución de carbamato de *terc*-butilo (59,9 mg, 2 *equiv.*, 512 µmol), 5-(6-bromo-7-fluoro-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (150 mg, 1 *equiv.*, 256 µmol), 2-(diciclohexilfosfanil)-2',4',6'-tris(isopropil)bifenilo (32,9 mg, 0,27 *equiv.*, 69,1 µmol), $PdOAc_2$ (5,17 mg, 0,09 *equiv.*, 23,0 µmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se purgó con N_2. La mezcla de reacción purgada se agitó durante 24 horas a 100 °C. La mezcla del producto se concentró directamente, y el residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-15 % en DCM) para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-7-fluoro-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (40 mg, 64,0 µmol).

LCMS: m/z (ESI) [M+H]+ 624,4, t_R = 2,67 minutos (Método E)

Etapa 5: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-7-fluoro-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

*m*CPBA (32,0 mg, 70 % en peso, 2 *equiv.*, 0,13 mmol) se añadió a una solución de (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-7-fluoro-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (40,0 mg, 1 *equiv.*, 64,0 µmol) en DCM (0,64 ml) a 0 °C). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a 0 °C y durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla del producto se diluyó con DCM (5 ml) y una solución acuosa de NaOH 1,0 M (10 ml). Las capas que se formaron se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-7-fluoro-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (41,0 mg, 47,0 µmol) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) [M+H]+ 656,2, t_R = 1,77 minutos (Método C)

Etapa 6: 5-(6-Amino-7-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-

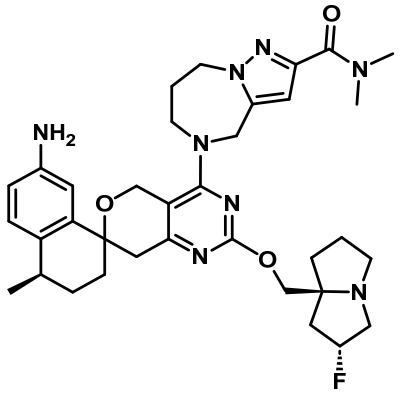
2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

NaH (2,30 mg, 1,5 *equiv.*, 95,8 µmol) se añadió a una solución de (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-7-fluoro-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (41,9 mg, 1 *equiv.*, 63,9 µmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (10,2 mg, 1 *equiv.*, 63,9 µmol) en THF (640 µl) bajo N_2 a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. La mezcla del producto se concentró directamente, y el residuo que se obtuvo se disolvió en DCM (640 µl). Una solución de HCl 2,0 M en éter (11,7 mg, 160 µl, 5 *equiv.*, 320 µmol) se añadió, y la mezcla de reacción se agitó hasta que se consumió todo el material de partida. La mezcla del producto se concentró directamente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, MeCN al 5-50 % en agua (aditivo TFA al 0,1 %)) para proporcionar 5-(6-amino-7-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (7,5 mg, 12,0 µmol).

LCMS: m/z (ESI) [M+H]+ 635,6, t_R = 1,39 minutos (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,16 – 7,01 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,69 – 5,44 (m, 1H), 4,81 – 4,69 (m, 2H), 4,62 – 4,44 (m, 5H), 4,25 – 4,10 (m, 1H), 4,06 – 3,79 (m, 4H), 3,54 – 3,39 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,20 – 3,05 (m, 6H), 2,91 – 2,80 (m, 1H), 2,75 – 2,52 (m, 2H), 2,48 – 2,03 (m, 8H).

Ejemplo 45: 5-((4*R*)-7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 124d)



Etapa 1: (4*R*)-7-Bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol

Una solución de LDA de 1,0 M en THF (602 mg, 5,62 ml, 2,3 *equiv.*, 5,62 mmol) se añadió gota a gota, mientras se mantenía una temperatura por debajo de -74 °C, a una solución de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (500 mg, 1 *equiv.*, 2,44 mmol) en THF (6,00 ml) en un matraz seco a -78 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de (*R*)-7-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (**Intermedio 7a**, 526 mg, 0,9 *equiv.*, 2,20 mmol) en THF (6,00 ml), mientras se mantenía una temperatura por debajo de -74 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (6,0 ml) se añadió, y la mezcla del producto se agitó durante 15 minutos. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 0-15 % en DCM) para proporcionar (4*R*)-7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (596 mg, 1,34 mmol) como una espuma blanca.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 – 7,65 (m, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,17 – 7,01 (m, 1H), 4,84 – 4,68 (m, 2H), 4,17 – 4,04 (m, 1H), 3,54 – 3,14 (m, 2H), 3,04 – 2,79 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,27 – 2,10 (m, 1H), 2,08 – 1,92 (m, 1H), 1,89 – 1,58 (m, 2H), 1,36 – 1,26 (m, 3H).

Etapa 2: (4*R*)-7-Bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

El ácido fosfórico (155 mg, 91,9 µl, 85 % en peso, 1,2 *equiv.*, 1,34 mmol) se añadió a una solución de (4*R*)-7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (596 mg, 1 *equiv.*, 1,34 mmol) en tolueno (5,40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 85 °C. La solución del producto se concentró, y el residuo que se obtuvo se diluyó con agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). Las capas que se formaron se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 0-50 % en heptanos) para proporcionar (4*R*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (300 mg, 705 µmol) como una espuma blanca.

LCMS: m/z (ESI) [M+H]+ 425,1, t_R = 4,13 minutos (Método E)

Etapa 3: 5-((4*R*)-7-Bromo-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-

d]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

DIPEA (364 mg, 491 µl, 4 *equiv.*, 2,82 mmol) se añadió a una solución de (4*R*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (300 mg, 1 *equiv.*, 705 µmol), y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, HCl, HCl (320 mg, 99 % en peso, 1,6 *equiv.*, 1,13 mmol) en etanol (1,40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 85 °C. La mezcla del producto se concentró directamente y el residuo que se obtuvo se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (10 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 5-((4*R*)-7-bromo-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (419 mg, 0,67 mmol) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) [M+H]+ 597,2, t_R = 1,91 minutos (Método C)

Etapa 4: ((4*R*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-

(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamat de *terc*-butilo

Una solución de carbamato de *terc*-butilo (165 mg, 2 *equiv.*, 1,41 mmol), 5-((4*R*)-7-Bromo-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (420 mg, 1 *equiv.*, 703 µmol), 2-(diciclohexilfosfanil)-2',4',6'-tris(isopropil)bifenilo (30,2 mg, 0,09 *equiv.*, 63,3 µmol), $PdOAc_2$ (4,73 mg, 0,03 *equiv.*, 21,1 µmol) en 1,4-dioxano (1,4 ml) se purgó con N_2. La mezcla de reacción purgada se agitó durante 12 horas a 100 °C. La mezcla del producto se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-15 % en DCM) para dar ((4*R*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (395 mg, 623 µmol).

LCMS: m/z (ESI) [M+H]+ 634,3, t_R = 2,80 minutos (Método E)

Etapa 5: ((4*R*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-

(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Oxona (2,02 g, 45 % en peso, 2,1 *equiv*., 1,48 mmol) se añadió a una solución de ((4*R*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (446 mg, 1 *equiv*., 703 µmol) en agua (7,03 ml) y metanol (7,03 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla del producto se diluyó con agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas que se formaron se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar ((4*R*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (468 mg, 703 µmol) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) [M+H]+ 666,2, t_R = 2,91 minutos (Método E)

Etapa 6: ((4*R*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-

3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Una solución de *terc*-butóxido de potasio de 2,0 M en THF (118 mg, 527 µl, 1,5 *equiv.*, 1,05 mmol) se añadió a una solución de ((4*R*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo de (468 mg, 1 *equiv.*, 703 µmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (112 mg, 1 *equiv.*, 703 µmol) en THF (7,03 ml) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 40 min, y se añadieron agua (1 ml) y EtOAc (2 ml). Las capas que se formaron se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-15 % en DCM) para proporcionar ((4*R*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 403 µmol).

LCMS: m/z (ESI) [M+H]+ 745,4, t_R = 1,44 minutos (Método C)

Etapa 7: 5-((4*R*)-7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

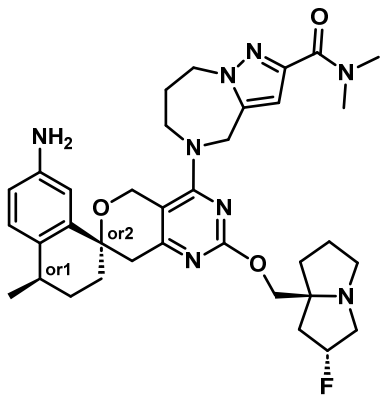
Una solución de 2,0 M de HCl en éter (100 mg, 2,0 ml, 6 *equiv*., 4,00 mmol) se añadió a una solución de ((4*R*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 1 *equiv*., 403 µmol) en DCM (5,00 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla del producto se filtró y se concentró para proporcionar 5-((4*R*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (263 mg, 408 µmol).

LCMS: m/z (ESI) [M+H]+ 645,5, t_R = 1,15 minutos (Método M)

1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 – 7,45 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,70 – 5,53 (m, 2H), 5,15 – 5,00 (m, 2H), 4,85 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,57 (m, 3H), 4,13 –

3,77 (m, 4H), 3,47 – 3,38 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 3,10 (m, 5H), 2,82 – 1,90 (m, 13H), 1,37 (m, 3H).

Ejemplo 46: 5-((1*S**,4*R**)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 124e)



Los diastereómeros de 5-(7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (260 mg, 0,7 mmol) se separaron por SFC preparativa quiral (Daicel Chiralpak IB, 21 mm I.D. x 250 mm, 5 µm, número de parte 88447. Fase móvil isocrática 45 % A CO_2 y 55 % B MeOH con 0,25 % DEA. Régimen de flujo: 50 ml/min. Presión

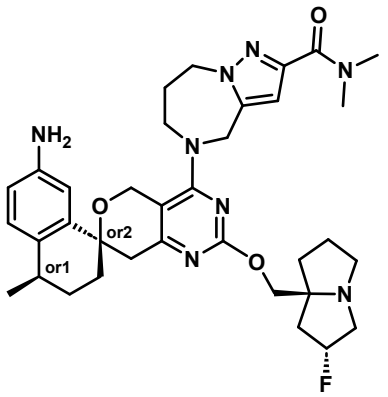
posterior: 120 bar) para proporcionar 5-((1*S**,4*R**)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 1**) (t_R = 5,6 min, 10,3 mg) y 5-((1*R**,4*R**)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 2**) (9,77 min, 1,7 mg).

Pico 1: LCMS: ESI $[M+H]^+$= 645,5 m/z; t_R = 1,23 min (Método A)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,01 (d, 1H), 6,77 – 6,64 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,82 – 4,73 (m, 2H), 4,56 – 4,44 (m, 3H), 4,15 – 4,01 (m, 2H), 3,99 – 3,89 (m, 3H), 3,39 – 3,27 (m, 4H), 3,26 – 3,15 (m, 3H), 3,07 (s, 5H), 3,04 – 2,95 (m, 2H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 2,34 – 1,75 (m, 9H), 1,38 – 1,23 (m, 4H).

Ejemplo 47: 5-((1*R* *,4*R**)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-

pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 124f)



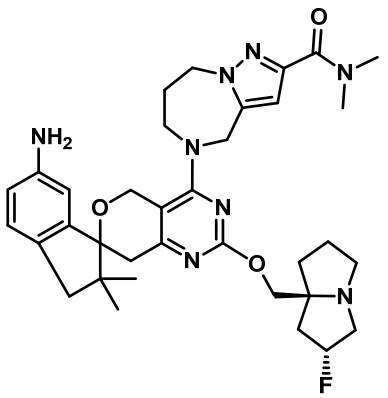
5-((1*R**,4*R**)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (9,77 min, 1,7 mg) se obtuvo del **ejemplo 46**, como **pico 2**: SFC preparativa quiral (Daicel Chiralpak IB, 21 mm I.D. x 250 mm, 5 µm, número de parte 88447. Fase móvil isocrática 45 % A CO_2 y 55 % B MeOH con 0,25 % DEA. Régimen de flujo: 50 ml/min. Presión posterior: 120 bar).

Pico 2: LCMS: ESI $[M+H]^+$= 645,5 m/z; t_R = 1,20 min (Método A)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,68 – 6,62 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,78 – 4,65 (m, 2H), 4,56 – 4,38 (m, 3H), 4,12 – 3,94 (m, 2H),

3,95 – 3,84 (m, 2H), 3,29 – 3,24 (m, 4H), 3,22 – 3,09 (m, 3H), 3,07 – 3,00 (m, 4H), 3,00 – 2,80 (m, 4H), 2,78 – 2,68 (m, 2H), 2,32 – 1,75 (m, 9H), 1,40 – 1,20 (m, 4H).

Ejemplo 48: 5-(6-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,2-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 130a)



Etapa 1: 6-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol

A un matraz de 100 ml secado en horno se añadió (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)-pirimidin-5-il)metanol (250 mg, 1 *equiv.*, 1,22 mmol). El matraz se evacuó y se rellenó tres veces con nitrógeno. THF (2,5 ml) se añadió después y la solución se enfrió hasta -78 °C. Una solución de LDA 1 M (2,81 ml, 2,3 *equiv.*, 2,81 mmol) se añadió

después gota a gota. 6-Bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (321 mg, 1,1 *equiv.*, 1,34 mmol) se disolvió en THF (0,75 ml) y se añadió gota a gota a la solución manteniendo la temperatura interna por debajo de -74 °C. La reacción se agitó durante 5 minutos, en cuyo punto una alícuota de la mezcla mostró un consumo completo de material de partida. En este punto la mezcla se inactivó con un volumen de solución de cloruro de amonio saturado y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La mezcla se extrajo tres veces con 100 ml de EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron mediante el uso de sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de Biotaje de 10 g, EtOAc de 0 a 15 % en DCM) para producir 6-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (350 mg, 0,834 mmol) como una espuma blanca.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,08 – 7,04 (m, 1H), 6,72 – 6,68 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 4,22 – 4,15 (m, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,01 (s, 3H)

Etapa 2: 6-Bromo-4'-cloro-2,2-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

A un matraz de 50 ml secado en horno que contiene 6-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (350 mg, 1 *equiv.*, 0,792 mmol) en tolueno (3,2 ml), se añadió ácido fosfórico (65 µl, 85 % en peso, 1,2 *equiv.*, 0,95 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 95 °C durante toda la noche. En este punto, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0 al 50 % en heptano) para producir 6-bromo-4'-cloro-2,2-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (266 mg, 0,62 mmol)

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 425,1, t_R = 4,23 min (Método E)

Etapa 3: 5-(6-Bromo-2,2-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

A un matraz que contiene 6-bromo-4'-cloro-2,2-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (280 mg, 1 *equivalente*, 658 µmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, HCl, HCl (299 mg, 99 % en peso, 1,6 *equiv.*, 1,05 mmol) en etanol (1,32 ml), se añadió DIPEA (340 mg, 458 µl, 4 *equiv.*, 2,63 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 1 hora, se enfrío

a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas, y se sometió a reflujo durante 1 hora adicional. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo aceitoso grueso resultante se diluyó con 10 ml de EtOAc, se transfirió a un embudo separador (mediante el uso de 10 ml de EtOAc para enjuagar el matraz). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), agua (10 ml), después salmuera (10 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron una vez con EtOAc (20 ml) y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron hasta el residuo bajo presión reducida para dar una espuma sólida amarilla. El residuo sólido se recogió en EtOAC, se lavó dos veces con 10 ml de NaOH (acuoso, 1 M), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar 5-(6-bromo-2,2-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (375,4 mg, 0,60 mmol) como una espuma sólida amarilla ligera.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H, Br^{81}]^+$ 599,0, t_R = 1,97 min (Método C)

<u>Etapa 4: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2,2-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo</u>

A un matraz de 25 ml secado en horno se añadió carbamato de butilo (147 mg, 2 *equivalentes*, 1,26 mmol), 5-(6-bromo-2,2-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (375 mg, 1 *equivalente*, 628 µmol), 2-(diciclohexilfosfanil)-2',4',6'-tris(isopropil)bifenil (26,9 mg, 0,09 *equiv.*, 56,5 µmol), $PdOAc_2$ (4,23 mg, 0,03 *equiv.*, 18,8 µmol), y 5-(6-bromo-2,2-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-3-carboxamida (375 mg, 1 *equivalente*, 628 µmol) seguido de 1,4-dioxano (6,3 ml). A continuación, el recipiente de reacción se purgó con N_2 y después se añadió 1,4-dioxano (6,3 ml). La reacción se calentó después hasta 100 °C mediante el uso de un bloque de calentamiento de aluminio que monitorizaba la temperatura mediante el uso de una sonda de temperatura interna. Después de 60 minutos de agitación a 100 °C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (100 % de DCM a 85:15 DCM:MeOH) para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2,2-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (364,9 mg, 575,7 µmol)

LCMS: m/z (ESI) $[M-H]^-$ 632,4, t_R = 3,10 min (Método E)

Etapa 5: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2,2-dimetil-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadió (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2,2-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (364 mg, 1 *equiv*., 574 µmol), oxona (741 mg, 2,1 *equiv*., 1,21 mmol), MeOH (5,74 ml), y agua (5,74 ml). Después de 45 minutos de agitación se tomó una alícuota y se analizó mediante HPLC que muestra conversión completa del material de partida. La reacción se extrajo tres veces con DCM y se concentró para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2,2-dimetil-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (382 mg, 0,574 mmol)

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 666,4, t_R = 1,97 min (Método C)

Etapa 6: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,2-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

Un matraz de fondo redondo de 10 ml que contiene (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2,2-dimetil-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (382 mg, 1 *equiv.*, 574 µmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7(5*H*)-il)metanol (91,3 mg, 1 *equiv.*, 574 µmol) se evacuó y rellenó con N_2. La mezcla se cargó después con THF (5,7 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A esta solución, se suministró gota a gota *terc*-butóxido de potasio en THF (129 mg, 1,15 ml, 1 M, 2 *equiv.*, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos después de lo cual LCMS mostró un consumo completo de material de partida. Después de 40 minutos, se suministró agua (1 ml) y EtOAc (2 ml) a la solución, la fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (4 x 3 ml) antes de secar los compuestos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio. Los compuestos orgánicos secos se filtraron y se concentraron para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,2-

dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (77,6 mg, 104 µmol) como una película sólida de color naranja.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 745,6, t_R = 1,49 min (Método C)

Etapa 7: 5-(6-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,2-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

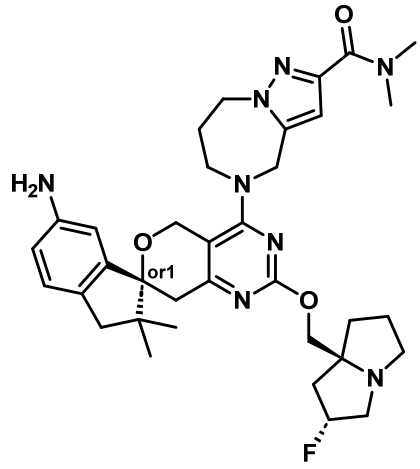
(4'-(2-(Dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,2-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (80 mg, 1 *equiv*., 0,11 mmol) se añadió a un matraz de fondo redondo de 10 ml, después se añadió DCM (1,1 ml) seguido por HCl en dietil éter (20 mg, 0,27 ml, 2 M, 5 *equiv*., 0,54 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, en cuyo punto TLC indicó un consumo completo del material de partida. La reacción se concentró lo que dio 5-(6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,2-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-

pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 3HCl (70 mg, 93 µmol) como un polvo blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 645,4, t_R = 1,26 min (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,54 (d, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 2H), 6,50 – 6,25 (m, 1H), 5,63 (d, 1H), 5,20 – 5,05 (m, 1H), 4,94 – 4,75 (m, 3H), 4,68 – 4,51 (m, 3H), 4,36 (d, 1H), 4,04 – 3,74 (m, 4H), 3,54 – 3,41 (m, 1H), 3,36 – 3,18 (m, 6H), 3,10 (s, 3H), 2,93 – 2,15 (m, 10H), 1,29 (s, 3H), 0,91 (s, 3H)

Ejemplo 49: 5-((*R**)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,2-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 130b)



Los diastereómeros de 5-(6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,2-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (60,5 mg, 93,9 mmol) se separaron mediante SFC mediante el uso de ChiralCel OJ-H (21 x 250 mm) bajo cosolvente isocrático (25 % de etanol + 0,25 % de dietilamina en CO_2) con una régimen de flujo de 70 ml/min para proporcionar 5-((*R**)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,2-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 1**) (17,5 mg) y 5-((*S**)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,2-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 2**) (18,2 mg).

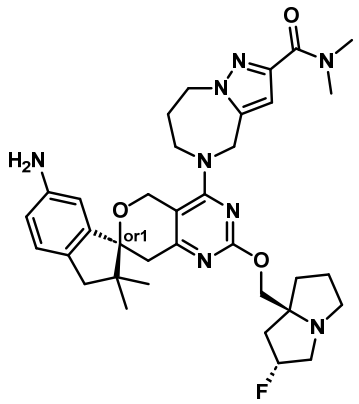
Pico 1: SFC quiral: t_R = 1,05 min (Chiralpak OJ-H (4,6 x 100 mm), etanol isocrático al 25 % + dietilamina al 0,25 % en CO_2 con una régimen de flujo de 2,5 ml/min)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,06 (d, 1H), 6,67 – 6,56 (m, 1H), 6,48 – 6,32 (m, 2H), 5,38 – 5,11 (m, 1H), 4,65 – 4,49 (m, 2H), 4,44 – 4,33 (m, 2H), 4,26 (d, 2H), 4,09 – 3,91 (m, 2H), 3,71 (q, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 1H),

3,31 (s, 3H), 3,27 – 3,19 (m, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 3,09 – 3,00 (m, 4H), 2,98 – 2,92 (m, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,51 – 2,33 (m, 2H), 2,33 – 2,05 (m, 3H), 2,03 – 1,72 (m, 3H), 1,37 – 1,10 (m, 6H), 0,86 (s, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -172,9

Ejemplo 50: 5-((*S**)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,2-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 130c)



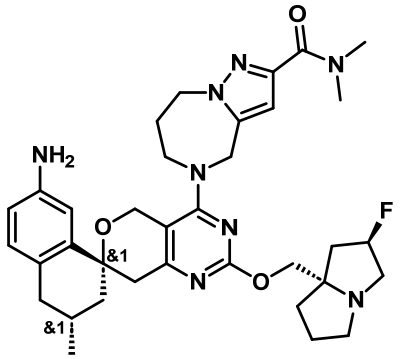
Se obtuvo 5-((*S**)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2,2-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (18,2 mg) del **ejemplo 49**, como **pico 2**: SFC quiral: t_R = 1,70 min (Chiralpak

OJ-H (4,6 x 100 mm), etanol isocrático al 25 % + dietilamina al 0,25 % en CO_2 con una régimen de flujo de 2,5 ml/min).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,06 (d, 1H), 6,67 – 6,56 (m, 1H), 6,45 – 6,31 (m, 2H), 5,25 (d, 1H), 4,74 – 4,47 (m, 2H), 4,45 – 4,20 (m, 4H), 4,06 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,78 – 3,66 (m, 2H), 3,48 – 3,36 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (d, 1H), 3,17 – 3,10 (m, 1H), 3,10 – 3,00 (m, 4H), 2,96 (td, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,41 (dd, 2H), 2,30 – 2,09 (m, 3H), 2,02 – 1,71 (m, 3H), 1,27 – 1,12 (m, 6H), 0,86 (s, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -173,0

Ejemplo 51: 5-((1*SR*,3*RS*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 175a)



Etapa 1: 4-(4-bromofenil)-3-metilbutanal

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación se cargó con 1-bromo-4-yodobenceno (10,0 g, 1,00 *equiv.*, 35,3 mmol), acetato de litio (5,83 g, 2,50 *equiv.*, 88,4 mmol), cloruro de litio (1,50 g, 1,00 *equiv.*, 35,3 mmol), hidrato de cloruro de tetrabutilamonio (19,6 g, 2,00 *equiv.*, 70,7 mmol) y diacetato de paladio (476 mg, 0,06 *equiv.*, 2,12 mmol). El espacio de cabeza del matraz se evacuó y se rellenó con nitrógeno, seguido de la adición de DMF (70,7 ml) y 3-metilbut-3-en-1-ol (3,04 g, 3,57 ml, 1,00 *equiv.*, 35,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 66 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre una mezcla 1:1 de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (125 ml) y EtOAc (125 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (heptano/EtOAc, 0 → 15 %) para proporcionar 4-(4-bromofenil)-3-metilbutanal (2,51 g), como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,72 (s, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,05 – 7,01 (m, 2H), 2,61-2,21 (m, 5H), 0,96 (d, 3H).

Etapa 2: ácido 4-(4-bromofenil)-3-metilbutanoico

A una solución de 4-(4-bromofenil)-3-metilbutanal (2,51 g, 1,0 *equiv.*, 10,4 mmol) en una mezcla 2:1 de *t*-BuOH (69,4 ml) y agua (34,7 ml) a 0 °C con agitación vigorosa, se añadió secuencialmente 2-metil-2-buteno (29,2 g, 44,1 ml, 40 *equiv.*, 416 mmol), monohidrato de dihidrógeno fosfato de sodio (14,4 g, 10 *equiv.*, 104 mmol) y clorito de sodio (4,71 g, 5,0 *equiv.*, 52,0 mmol). La mezcla resultante, que rápidamente se volvió de color naranja, se agitó vigorosamente a 0 °C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la conversión completa observada por TLC, la mezcla de reacción se vertió en un embudo separador que contenía una mezcla 1:1 de agua y salmuera (200 ml) y CH_2Cl_2 (150 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar ácido 4-(4-bromofenil)-3-metilbutanoico (2,68 g) como un aceite incoloro, que fue de suficiente pureza para usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,82 (brs, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,06 – 7,02 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H), 0,97 (d,3H).

Etapa 3: 7-bromo-3-metil-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona

A una solución de ácido 4-(4-bromofenil)-3-metilbutanóico (2,80 g, 1,0 *equiv.*, 10,9 mmol) en diclorometano (27,2 ml) a temperatura ambiente, se añadieron ácido anhídrido trifluoroacético (13,7 g, 9,08 ml, 6,0 *equiv.*, 65,3 mmol) y ácido tríflico (2,45 g, 1,45 ml, 1,5 *equiv.*, 16,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. En este momento los compuestos volátiles se eliminaron *al vacío* y el material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (heptano/EtOAc, 0 → 20 %) para proporcionar 7-bromo-3-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (2,14 g), como un sólido.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,16-7,10 (d, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,79 – 2,69 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 2H), 1,15 (d, 3H).

Etapa 4: (1*SR*,3*RS*)-7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

A una solución de 7-bromo-3-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (2,75 g, 1,5 equiv., 13,4 mmol) en THF (80 ml) a -78 °C se añadió LDA (1,0 M en THF/hexanos) (2,88 g, 26,8 ml, 1,0 M, 3,0 equiv., 26,8 mmol) mediante embudo de adición, gota a gota. La velocidad de adición gota a gota se estableció de manera que la temperatura interna no exceda -72 °C. La mezcla transparente

resultante, que se volvió de color amarillo/naranja oscuro con el tiempo, se agitó a -78 °C durante 1 hora y se canuló gota a gota a una solución enfriada previamente a -78 °C de 7-bromo-3-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (2,14 g, 1,0 *equiv.*, 8,95 mmol) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,25 horas seguido de la adición de una mezcla 1:1 de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua (100 ml) a -78 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (heptano/EtOAc, 1 → 40 %) para proporcionar (1*SR*,3*RS*)-7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (2,54 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (d, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 3,21 (d, 1H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,35-2,24 (m,1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,07 (d, 3H).

Etapa 5: (1*SR*,3*RS*)-7-bromo-4'-cloro-3-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

A un vial de microondas de 2,0-5,0 ml cargado con (1*SR*,3*RS*)-7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (100 mg, 1,0 *equiv*., 225 µmol), se añadió tolueno (2,25 ml) y ácido fosfórico (26,0 mg, 15,4 µl, 85 % en peso, 1,0 *equiv*., 225 µmol) a temperatura ambiente. El vial se selló, y la suspensión resultante se agitó a reflujo durante 1 hora. La suspensión se convirtió rápidamente en una solución transparente al calentarse. Tras el consumo completo de material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua (2,0 ml), EtOAc (2,0 ml) y salmuera (2,0 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 4,0 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar crudo (1*SR*,3*RS*)-7-bromo-4'-cloro-3-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] que se portó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 6: 5-((1*SR*,3*RS*)-7-bromo-3-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

A un vial cargado con (1*SR*,3*RS*)-7-bromo-4'-cloro-3-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (96,0 mg, 1 *equiv.*, 225 µmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 2HCl (254 mg, 4 *equiv.*, 902 µmol) se añadieron MeCN (4,5 ml) y DIPEA (175 mg, 234 µl, 6 *equiv.*, 1,35 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó 65 °C durante 4 horas. El análisis LCMS de una alícuota de reacción en este momento mostró una conversión incompleta. Más DIPEA (87,4 mg, 117 µl, 3 *equiv.*, 676 µmol), *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 2HCl (127 mg, 2 *equiv.*, 451 µmol) y MeCN (2,0 ml) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó durante otras 17 horas a 65 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los compuestos volátiles se eliminaron al vacío. El material crudo se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (heptano/EtOAc, 10 → 100 %) para proporcionar 5-((1*SR*,3*RS*)-7-bromo-3-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (159 mg) como un sólido blanco en pureza suficiente para usarse en la próxima etapa.

LCMS: ESI $[M+H]^+$= 597,34 m/z; t_R = 3,03 min (Método C)

Etapa 7: 5-((1*SR*,3*RS*)-7-bromo-3-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

A una suspensión de 5-((1*SR*,3*RS*)-7-bromo-3-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (159 mg, 1 *equiv*., 266 µmol) en THF (2,00 ml), metanol (3,20 ml) y agua (3,20 ml) a temperatura ambiente, se añadió Oxona (1,45 g 45 % en peso, 4 *equiv*., 1,06 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC de una alícuota mostró una conversión completa del material de partida. Los compuestos volátiles orgánicos se eliminaron al vacío. Se añadieron agua (15 ml) y EtOAc (15 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 5-((1*SR*,3*RS*)-7-bromo-3-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 8: 5-((1*SR*,3*RS*)-7-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

A una suspensión de hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral) (12,7 mg, 60 % en peso, 2 *equiv.*, 318 µmol) en THF (2,12 ml) bajo nitrógeno, se añadió ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (50,6 mg, 2 *equiv.*, 318 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una solución de 5-((1*SR*,3*RS*)-7-bromo-3-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (100 mg, 1 *equiv.*, 159 µmol) en DMF (4,24 ml) se añadió a la mezcla anterior. La solución resultante se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua (2 ml) y salmuera (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 7,0 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2/[CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH, 75:22,5:2,5], 0 → 30 %) para proporcionar 5-((1*SR*,3*RS*)-7-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3-metil-

3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (95 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$= 708,5 m/z; t_R = 2,13 min (Método C)

Etapa 9: ((1*SR*,3*RS*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

A un vial cargado con 5-((1*SR*,3*RS*)-7-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (95,0 mg, 1 *equivalente*, 134 µmol), carbamato de terc-butilo (78,5 mg, 5 *equivalentes*, 670 µmol), BretPhos Pd G4 (18,5 mg, 0,15 *equiv.*, 20,1 µmol) y carbonato de cesio (153 mg, 3,5 *equiv.*, 469 µmol), se añadió 1,4-dioxano (4,47 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se desgasificó adicionalmente mediante evacuación del espacio de cabeza del vial y relleno de la misma con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó a 80 °C durante 20 horas. Los sólidos se filtraron a través de un filtro de jeringa y el filtrado se concentró. El material crudo se

purificó por cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2/[CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH, 75:22,5:2,5], 0 → 50 %) para proporcionar ((1*SR*,3*RS*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[nafthaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (69 mg).

LCMS: ESI [M+2H$^+$] = 746,3 m/z; t_R = 2,15 min (Método C)

<u>Etapa 10: 5-((1*SR*,3*RS*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida</u>

A una solución de ((1*SR*,3*RS*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (69 mg, 1 *equiv*, 93 µmol) en CH_2Cl_2 (3,1 ml) a 0 °C, se añadió HCl (4,0 M en 1,4-dioxano) (0,17 g, 1,2 ml, 4,0 M, 50 *equiv*., 4,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Tras la conversión completa del material de partida, los

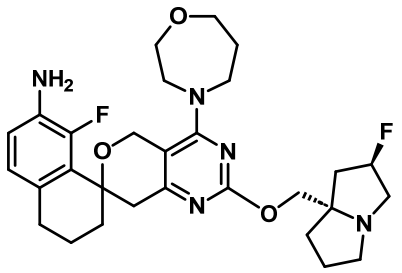
compuestos volátiles se eliminaron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía preparativa de HPLC de fase inversa (XSelect® CSH™ Prep C18 5 µm OBD™ 19x150 mm; fase móvil: agua 0,1 % FA / MeCN 0,1 % FA; flujo: 18,9 ml/min; gradiente: 5 % durante 1 min y después 5 → 25 % durante 20 min) para proporcionar 5-((1*SR*,3*RS*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (26,0 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$= 645,44 m/z; t_R = 2,15 min (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 6,83 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,54 – 6,49 (m, 2H), 5,43 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,49 – 4,22 (m, 4H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 3,88 – 3,78 (m, 1H), 3,78 – 3,57 (m, 2H), 3,57 – 3,46 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,28 – 3,16 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,50 – 1,97 (m, 11H), 1,60-1,51 (m, 1H), 1,02 (d, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, CD_3CN) δ -174,12

Ejemplo 52: 8-Fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (Compuesto 183a)



Etapa 1: 1-Bromo-4-(but-3-en-1-il)-2-fluorobenceno

A un matraz de fondo redondo de 250 ml que contiene 1-bromo-4-(bromometil)-2-fluorobenceno (10 g, 1 *equiv.*, 37 mmol) en THF (20 ml) se añadió alil(bromo)magnesio (8,1 g, 56 ml, 1 M, 1,5 *equiv.*, 56 mmol), a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con cloruro de amonio (25 ml) y se diluyó con EtOAc (25 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el solvente bajo presión reducida para dar 1-Bromo-4-(but-3-en-1-il)-2-fluorobenceno (8,39 g, 35 mmol) como un aceite morado claro.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 – 7,20 (m, 1H), 6,83 – 6,75 (m, 1H), 6,75 – 6,63 (m, 1H), 5,69 – 5,54 (m, 1H), 4,94 – 4,77 (m, 2H), 2,57 – 2,42 (m, 2H), 2,29 – 2,12 (m, 2H).

Etapa 2: 4-(4-Bromo-3-fluorofenil)butan-1-ol

A un matraz que contiene 1-bromo-4-(but-3-en-1-il)-2-fluorobenceno (8,39 g, 1 *equiv.*, 36,6 mmol) en THF (100 ml) se añadió complejo de dimetilsulfuro de borano (4,17 g, 4,76 ml, 1,5 *equiv.*, 54,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Después de 16 horas, una solución de H_2O_2 (7,12 g, 6,41 ml, 35 % en peso, 2 *equiv.*, 73,2 mmol) y NaOH (2,93 g, 73,2 ml, 1 M, 2 *equiv.*, 73,2 mmol) se suministró lentamente a la mezcla de reacción a 0 °C, se eliminó el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó después con Et_2O (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con Et_2O (100 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el solvente bajo presión reducida para proporcionar 4-(4-bromo-3-fluorofenil)butan-1-ol en pureza suficiente para la siguiente etapa.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 – 7,37 (m, 1H), 7,01 – 6,91 (m, 1H), 6,88 – 6,82 (m, 1H), 3,84 – 3,71 (m, 1H), 3,69 – 3,52 (m, 2H), 2,72 – 2,56 (m, 2H), 1,94 – 1,47 (m, 4H).

Etapa 3: Ácido 4-(4-Bromo-3-fluorofenil)butanoico

A un matraz que contiene 4-(4-bromo-3-fluorofenil)butan-1-ol (5,87 g, 1 *equiv.*, 23,8 mmol) en

acetona (35 ml) se añadió una solución de óxido de cromo (III) (3,97 g, 1,1 *equiv.*, 26,1 mmol), ácido sulfúrico (7,30 g, 3,97 ml, 3,14 *equiv.*, 74,5 mmol) y agua (25 g, 25 ml, 58 *equiv.*, 1,4 mol) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 30 minutos. El solvente se eliminó después al vacío y el residuo resultante se diluyó con agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La fase acuosa se separó y después se extrajo con EtOAc (200 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (4x100 ml) y después se extrajeron con NaOH acuoso 3 M (3x65 ml). Las capas combinadas de NaOH se acidificaron con HCl 1 M (800 ml) para generar un precipitado que se filtró y se secó para proporcionar ácido 4-(4-bromo-3-fluorofenil)butanoico (800 mg) como un sólido blanquecino.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 – 7,32 (m, 1H), 6,93 – 6,85 (m, 1H), 6,82 – 6,75 (m, 1H), 2,62 – 2,54 (m, 2H), 2,35 – 2,27 (m, 2H), 1,94 – 1,82 (m, 2H).

Etapa 4: 7-Bromo-8-fluoro-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona

A un matraz que contenía ácido 4-(4-bromo-3-fluorofenil)butanoico (850 mg, 1 *equiv.*, 3,26 mmol) se añadió ácido polifosfórico (12 g, 5,8 ml, 21 *equiv.*, 67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada (60 ml) y se diluyó con EtOAc (60 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los compuestos

orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar 7-bromo-8-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (749,6 mg) como un residuo marrón que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 2,95 – 2,87 (m, 2H), 2,68 – 2,59 (m, 2H), 2,19 – 2,08 (m, 2H).

Etapa 5: 7-Bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

A un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en horno se añadió (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (599 mg, 0,95 *equiv.*, 2,93 mmol). El matraz se selló después, se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se añadió THF (8 ml), y la reacción se enfrió a -78 °C. Después se añadió gota a gota una solución de LDA en THF/hexanos (759 mg, 7,09 ml, 1 M, 2,3 equiv., 7,09 mmol), manteniendo una temperatura por debajo de -70 °C. Después de la adición completa de la LDA, se formó una solución heterogénea de color naranja. Para solubilizar la mezcla de reacción, se añadió THF (6 ml), y la reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. Después se disolvió 7-bromo-8-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (749 mg, 1 *equiv.*, 3,08 mmol) en THF (3 ml) y la solución se añadió gota a gota a la mezcla de reacción manteniendo una temperatura por debajo de -

70 °C. La solución se agitó durante 1 hora y después se inactivó con cloruro de amonio (10 ml) a -78 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo restante se suspendió en DCM (15 ml) y se filtró. El filtrado se concentró, después se recogió nuevamente en DCM (5 ml) y se filtró nuevamente. El filtrado se concentró para proporcionar 7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (975 mg) como un sólido blanco fino.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,84 – 4,70 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,35 – 3,20 (m, 2H), 2,85 – 2,74 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,11 – 1,86 (m, 3H), 1,76 – 1,65 (m, 1H).

Etapa 6: 7-Bromo-4'-cloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

A un matraz de 100 ml secado en horno que contiene 7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (975 mg, 1 *equiv.*, 2,18 mmol) en tolueno (4,36 ml) se añadió ácido fosfórico (276 mg, 164

µl, 85 % en peso, 1,1 *equiv.*, 2,40 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 2 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se añadió a EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y extrajo EtOAc (3 x 50 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el solvente bajo presión reducida para proporcionar 7-Bromo-4'-cloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (863 mg) en pureza suficiente para la siguiente etapa.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,80 – 4,60 (m, 2H), 3,17 – 2,91 (m, 2H), 2,76 – 2,67 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,02 – 1,59 (m, 4H).

Etapa 7: 7-Bromo-8-fluoro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

A un vial de 30 ml que contiene 7-bromo-4'-cloro-8-fluoro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (362,6 mg, 1 *equiv.*, 843,8 µmol) y 1,4-oxazepano, HCl (348,3 mg, 3 *equiv.*, 2,531 mmol) se añadió DIPEA (981,5 mg, 1,32 ml, 9 *equiv.*, 7,59 mmol) y etanol (1,7 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente seguido de dilución con EtOAc (20 ml) y

agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con EtOAc adicional (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 7-bromo-8-fluoro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (140 mg)

LCMS: ESI $[M+H]^+$= 496,1 m/z; t_R = 2,71 min (Método C)

Etapa 8: (8-fluoro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

A un vial de 30 ml que contiene 7-bromo-8-fluoro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (140 mg, 1 *equiv.*, 283 µmol) y BretttPhos Pd G4 (39 mg, 0,15 *equiv.*, 43 µmol) se añadió carbonato de cesio (277 mg, 3 *equiv.*, 849 µmol) y carbamato de *terc*-butilo (166 mg, 5 equ*iv.*, 1,42 mmol). El vial de reacción se purgó con N_2. 1,4-Dioxano (2,8 ml) se añadió y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante 16 horas. En este momento se observó una conversión incompleta mediante LCMS. BrettPhos Pd G4 adicional (15 mg, 0,058 *equiv.*, 16 µmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 110 °C

hasta que se observó una conversión completa mediante LCMS. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se cargó directamente sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 (EtOAc 0 a 100 % en DCM) para proporcionar (8-fluoro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2H-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-7-il)carbamato de terc-butilo (110 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$= 531,3 m/z; t_R = 2,59 min (Método C)

Etapa 9: (8-fluoro-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron MeOH (2,7 ml) y agua (1,4 ml) a un vial que contenía (8-fluoro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2H-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-7-il)carbamato de terc-butilo (110,5 mg, 1 equiv., 208,2 µmol) y Oxona (384,0 mg, 3 equiv., 624,7 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, se inactivó con tiosulfato de sodio saturado (3 ml) y se diluyó con agua (20 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x25 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar (8-fluoro-2'-(metilsulfonil)-4'-

(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo como un residuo amarillo (131,4 mg). Este residuo se usó sin purificación adicional.

LCMS: ESI $[M+H]^+$= 563,2 m/z; t_R = 3,02 min (Método C)

Etapa 10: (8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Terc-butóxido de sodio (33,0 mg, 172 µl, 2 M, 1,5 *equiv.*, 344 µmol) se añadió gota a gota a un vial que contenía (8-fluoro-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (129 mg, 1 *equiv.*, 229 µmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5H)il)metanol (36,5 mg, 1 *equiv.*, 229 µmol) en THF a 0 °C. Después de 30 min, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (2 ml) y se diluyó con EtOAc (5 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron bajo presión reducida para proporcionar una espuma sólida blanquecina. El material crudo se purificó por cromatografía en columna

de sílice (que eluye de 0 a 20 % de MeOH en DCM) para proporcionar (8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (88 mg).

LCMS: ESI $[M+H]^+$= 642,4 m/z; t_R = 1,96 min (Método C)

Etapa 11: 8-Fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina

HCl en éter dietílico (17 mg, 0,23 ml, 2 M, 20 *equiv.*, 0,47 mmol) se añadió gota a gota a un vial que *contenía* (8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (15 mg, 1 *equiv.*, 23 µmol) y DCM (0,2 ml). Después de 3 horas, el solvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar 8-fluoro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (8,775 mg).

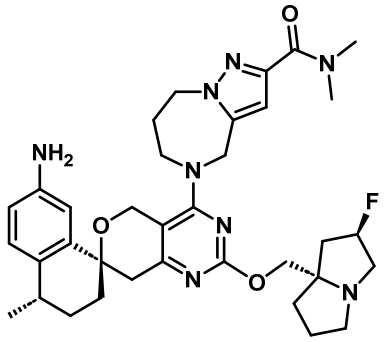
^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,81 – 7,59 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 5,13 – 4,97 (m, 1H), 4,80 –

4,58 (m, 2H), 4,15 – 3,65 (m, 10H), 3,59 – 3,40 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,99 – 2,86 (m, 2H), 2,79 – 2,57 (m, 2H), 2,52 – 2,41 (m, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 2H), 2,27 – 2,16 (m, 2H), 2,15 – 1,95 (m, 4H), 1,93 – 1,77 (m, 2H).

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -125,2, -170,3

LCMS: ESI $[M+H]^+$= 542,4 m/z; t_R = 1,53 min (Método C)

Ejemplo 53: 5-((1*R*,4*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 124c)



Etapa 1: (1*RS*,4*S*)-7-Bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

A un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en horno se añadió (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-

il)metanol (500 mg, 1 *equiv*., 2,44 mmol). El matraz se selló y evacuó y se rellenó tres veces con nitrógeno. Después se añadió THF (5,9 ml) a la mezcla y la reacción se enfrió hasta -78 °C. La solución de LDA en THF/hexanos (602 mg, 5,62 ml, 1 M, 2,3 equiv., 5,62 mmol) se añadió después gota a gota, para mantener una temperatura por debajo de -74 °C. Después de la adición completa, se formó una solución homogénea de color rojo oscuro, y esta solución se agitó a -78 °C durante 30 minutos. (S)-7-bromo-4-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (**Compuesto intermedio 7b**, 526 mg, 0,9 equiv., 2,20 mmol) se disolvió en THF (0,4 M) y se añadió gota a gota a la solución manteniendo la reacción por debajo de -74 °C. Después de 5 minutos, se añadió solución de cloruro de amonio saturado (6 ml), y la reacción se calentó a temperatura ambiente seguido de agitación durante 15 minutos adicionales. La mezcla de reacción se extrajo después con EtOAc (3x100 ml) y después la capa orgánica se secó mediante el uso de sulfato de sodio. Las capas orgánicas se concentraron después bajo presión reducida para dar el material crudo. El material crudo se purificó por elución por cromatografía en gel de sílice con DCM al 100 % a DCM:EtOAc 85:15 para proporcionar (1*RS*,4*S*)-7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (595 mg) como una espuma blanca.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 – 7,60 (m, 1H), 7,47 – 7,30 (m, 1H), 7,20 – 7,00 (m, 1H), 4,89 – 4,63 (m,

2H), 4,20 – 3,89 (m, 1H), 3,49 – 3,14 (m, 2H), 3,00 – 2,84 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,28 – 2,11 (m, 1H), 2,03 – 1,92 (m, 1H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,78 – 1,64 (m, 1H), 1,38 – 1,21 (m, 3H).

Etapa 2: (1*RS*,4*S*)-7-Bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contiene(1*RS*,4*S*)-7-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (320 mg, 1 *equiv.*, 721 µmol) en tolueno (2,88 ml), se añadió ácido fosfórico (83,1 mg, 49,3 µl, 85 % en peso, 1 *equiv.*, 721 µmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se retiró bajo presión reducida. Al residuo amarillo resultante se añadió agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar crudo (1*RS*,4*S*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] que se avanzó directamente a la siguiente etapa como una mezcla 1:1 de diastereómeros.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 427,0, t_R = 4,14 min (Método C)

Etapa 3: 5-((1*RS*,4*S*)-7-Bromo-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

A un vial que contenía (1*RS*,4*S*)-7-bromo-4'-cloro-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (0,261 g, 1 *equiv*., 613 µmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 2HCl (428 mg, 80,6 % en peso, 2 *equiv*., 1,23 mmol) en etanol (1,0 ml), se añadió DIPEA (634 mg, 854 µl, 8 *equiv*., 4,90 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo. La reacción se inactivó después de 16 horas con agua (30 ml) y se diluyó con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron bajo presión reducida para dar una espuma sólida de color naranja. El residuo sólido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (que se eluye con EtOAc al 0 al 100 % en DCM) para proporcionar 5-((1*RS*,4*S*)-7-bromo-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-

pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (117,8 mg) como un residuo sólido incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 – 7,50 (m, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,21 – 7,05 (m, 1H), 6,60 – 6,49 (m, 1H), 4,89 – 4,40 (m, 6H), 4,05 – 3,92 (m, 1H), 3,84 – 3,73 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,11 – 3,06 (m, 4H), 3,05 – 2,87 (m, 2H), 2,56 – 2,46 (m, 3H), 2,32 – 2,06 (m, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,54 – 1,42 (m, 1H), 1,34 – 1,30 (m, 3H).

Etapa 4: ((1*RS*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

*C*arbamato de terc-butilo (92 mg, 5 *equivalentes*, 0,79 mmol), 5-((1*RS*,4*S*)-7-bromo-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (94 mg, 1 *equivalente*, 0,16 mmol), BrettPhos Pd G4 (22 mg, 0,15 *equiv*., 24 µmol), y carbonato de cesio (0,15 g, 3 *equiv*., 0,47 mmol) se suministraron a un matraz y se purgaron con N_2. 1,4-dioxano (2 ml) se suministró en un matraz, sellado, y se calentó a 80 °C durante 6 horas. La reacción se filtró, concentró y se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar ((1*RS*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-

dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (66 mg) que se usó como está en la siguiente reacción.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 634,4, t_R = 2,91 min (Método C)

Etapa 5: ((1*RS*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

((1*RS*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (66 mg, 1 equiv., 0,10 mmol) y oxona (0,22 g, 3,5 *equiv.*, 0,36 mmol) se suministraron a un matraz seguido de metanol (2 ml) y agua (1 ml). La mezcla se agitó hasta que el material de partida se consumió como se monitoreó mediante LCMS. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa acuosa se separó y extrajo EtOAc (3x20 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y los compuestos orgánicos se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ((1*RS*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-

(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (67 mg) que se avanzó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 665,9, t_R = 3,08 min (Método C)

Etapa 6: ((1*RS*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

El *terc*-butóxido de sodio en THF (19 mg, 0,10 ml, 2 M, 2 *equiv.*, 0,20 mmol) se añadió gota a gota a un vial que contenía ((1*RS*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-4-metil-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (67 mg, 1 *equiv.*, 0,10 mmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (16 mg, 1 *equiv.*, 0,10 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C. La reacción se inactivó después de 30 min con cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml) y se diluyó con EtOAc (5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron para proporcionar un residuo sólido. Este material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice

(se eluyó con MeOH al 0 al 20 % en DCM) para proporcionar ((1*RS*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (36 mg)

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 744,8, t_R = 2,23 min (Método C)

Etapa 7: 5-((1*R*,4*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

HCl en éter dietílico (35 mg, 0,48 ml, 2 M, 20 *equiv.*, 0,97 mmol) se añadió gota a gota a un vial que *contenía* ((1*RS*,4*S*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)-metoxi)-4-metil-3,4,5',8'tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (36 mg, 1 *equiv.*, 48 µmol) en DCM (1 ml). Después de 3 horas, el solvente se concentró directamente para proporcionar 5-((1*RS*,4*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-

dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida que progresó directamente para la separación de diastereómeros por SFC quiral.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 645,4, t_R = 1,52 min (Método C)

Los diastereómeros de 5-((1*RS*,4*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida se separaron por SFC preparativa quiral (Daicel Chiralpak IB, 21 mm I.D. x 250 mm, 5 µm, número de parte 88447. Fase móvil isocrática 45 % A CO_2 y 55 % B MeOH con 0,25 % DEA. Régimen de flujo: 50 ml/min. Presión posterior: 120 bar) para proporcionar 5-((1*R*,4*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**Pico 2**) (t_R = 7,57 min, 3,7 mg)

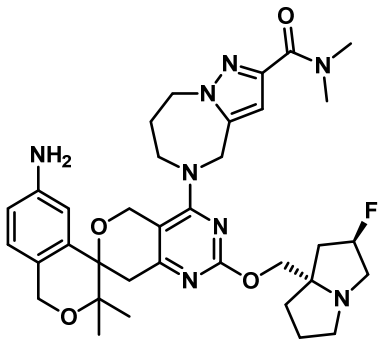
Pico 2: LCMS: ESI $[M+H]^+$= 645,3 m/z; t_R = 1,58 min (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,07 (d, 1H), 6,76 – 6,63 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,83 – 4,66 (m, 3H), 4,61 – 4,45 (m, 3H), 4,18 – 4,03 (m, 2H), 4,01 – 3,86 (m,

1H), 3,37 – 3,34 (m, 1H), 3,27 – 3,13 (m, 2H), 3,11 – 3,05 (m, 3H), 3,04 – 2,96 (m, 2H), 2,95 – 2,85 (m, 2H), 2,85 – 2,73 (m, 4H), 2,38 – 1,79 (m, 10H), 1,47 – 1,23 (m, 6H).

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -168,80 – -176,94 (m).

Ejemplo 54: 5-(6-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 125a)



Etapa 1: 6-Bromo-3,3-dimetilisocroman-4-ona

Un vial que contenía 6-bromoisocroman-4-ona (500 mg, 1 *equiv*., 2,20 mmol) se desgasificó seguido de la adición de THF seco (10,0 ml) y MeI (641 mg, 282 µl, 2,05 *equiv*., 4,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 25 °C seguido de la adición de 2-metilbutan-2-olato de sodio (3,22 ml, 1,4 M en THF, 2,05 *equiv*., 4,51 mmol) gota a gota. La reacción se calentó después hasta 65 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de

etilo (100 ml) y la capa orgánica se lavó con solución de cloruro de amonio saturado(ac) antes de secar sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar el residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de SiO_2 de 25 g, acetato de etilo al 0-40 % en heptano) para dar 6-bromo-3,3-dimetilisocroman-4-ona (274 mg, 1,07 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,87 (m, 2H), 1,46 (s, 6H).

Etapa 2: 6-bromo-4'-cloro-3,3-dimetil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

Un vial de 40 ml que contenía (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (217 mg, 1,00 equiv., 1,06 mmol) y THF (10,0 ml) se enfrió hasta -78 °C. Una solución de LDA (2,43 ml, 1,0 M en THF, 2,30 equiv., 2,43 mmol) se añadió gota a gota mientras se mantenía una temperatura de reacción a -78 °C. La reacción se volvió gradualmente de color amarillo a naranja oscuro durante 60 minutos. Se añadió una solución de THF de 6-bromo-3,3-dimetilisocromano-4-ona (270 mg, 1,00 *equiv.*, 1,06 mmol) en THF (10,0 ml) a lo largo de la reacción y la reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Los contenidos de la reacción (mientras estaban fríos) se vertieron después en una solución de cloruro de amonio saturado (ac) (30 ml).

La capa orgánica se extrajo después en acetato de etilo (2 x 50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio seguido de una concentración bajo presión reducida para dar 6-bromo-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-3,3-dimetilisocroman-4-ol (450 mg, 0,78 mmol) que después se llevó a la etapa posterior.

Trifenilfosfina (1,84 g, 3,0 *equiv.*, 2,94 mmol) (soportado con polímero, carga de ~1,6 mmol/g) se añadió a este material y el vial se desgasificó y se rellenó con N_2 antes de añadir THF seco (10,0 ml) y DCM seco (10,0 ml). A esta mezcla se le añadió gota a gota DIAD (594 mg, 3,0 equiv., 2,94 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y diclorometano (100 ml) y se filtró sobre Celite y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cartucho de SiO_2 de 25 g, acetato de etilo al 0-35 % en heptano) para dar 6-bromo-4'-cloro-3,3-dimetil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (243 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,79 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

Etapa 3: 5-(6-Bromo-3,3-dimetil-2'-(metiltio)-4a',5',8',8a'-tetrahidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

DIPEA (300 µl, 7,62 *equiv.*, 1,72 mmol) se añadió a una suspensión de 6-bromo-4'-cloro-3,3-dimetil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (99,8 mg, 1,0 *equiv.*, 0,226 mmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 2HCl (88,5 mg, *equiv*, 1,39 equiv., 0,315 mmol) en EtOH (2,0 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo. La reacción se agitó a 100 °C durante 10 horas. Después de este tiempo, se añadió *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 2HCl (22,0 mg, 0,35 *equiv.*, 0,078 mmol), y la reacción se dejó agitar durante 6 horas adicionales a 100 °C. La reacción se eliminó del calor y se concentró bajo una corriente de nitrógeno. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se sonicó durante 5 minutos para producir una suspensión incolora. La suspensión se lavó con ácido cítrico al 10 % (5 ml). La suspensión se convirtió en una solución bifásica. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio 1N (5 ml) y salmuera (5 ml), después se secaron sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se

filtró y se concentró para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de SiO_2 de 10 g, metanol al 0-10 % en diclorometano) para dar 5-(6-bromo-3,3-dimetil-2'-(metiltio)-4a',5',8',8a'-tetrahidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (128 mg)

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 613,3, t_R = 2,63 minutos. (Método E)

Etapa 4: 5-(6-Bromo-3,3-dimetil-2'-(metilsulfonil)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

A un vial se añadió 5-(6-bromo-3,3-dimetil-2'-(metiltio)-4a',5',8',8a'-tetrahidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (128 mg, 1 *equiv*., 0,209 mmol), oxona (598 mg, 45 % en peso, 2,1 *equiv*., 0,438 mmol), metanol (2 ml) y agua (2 ml). A continuación, el vial se taponó y se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y después se lavó con agua. Los compuestos orgánicos se secaron después sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 5-(6-bromo-3,3-dimetil-2'-(metilsulfonil)-5',8'-

dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (109 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 647,2, t_R = 2,50 minutos. (Método E)

Etapa 5: 5-(6-Bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

Un vial que contenía NaH (27,0 mg, 60 % en peso, 4 *equiv.*, 0,675 mmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (134 mg, 5 *equiv.*, 0,844 mmol) se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces seguido de la adición de THF seco (3 ml) con una aguja de salida. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se cargó un segundo vial con 5-(6-bromo-3,3-dimetil-2'-(metilsulfonil)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (109 mg, 1 *equiv.*, 0,169 mmol) y se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces antes de que se añadiera THF seco (3 ml). El alcóxido se añadió entonces gota a gota a 25 °C a la mezcla preparada previamente y los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó

con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con cloruro de amonio saturado$_{(ac)}$ (20 ml x 2). La capa orgánica se secó después sobre sulfato de sodio y después se concentró bajo presión reducida para dar el residuo de reacción crudo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cartucho SiO_2 de 10 g, metanol al 0-20 % en diclorometano) para dar 5-(6-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (65 mg, 0,090 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,51 – 4,34 (m, 3H), 4,26 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,27 – 3,12 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,31 – 2,12 (m, 4H), 2,06 – 1,84 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,16 (s, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -172,96.

Etapa 6: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

A un vial se añadió 5-(6-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (50 mg, 1 *equiv*., 0,069 mmol), carbamato de *terc*-butilo (16 mg, 2,0 *equiv*., 0,140 mmol) diacetato de paladio (3,1 mg, 0,2 *equiv*., 0,014 mmol) carbonato de cesio (67 mg, 3,0 *equiv*., 0,210 mmol) y 2-(diciclohexilfosfanil)-2',4',6'-tris(isopropil)bifenilo (13,0 mg, 0,4 *equiv*., 0,028 mmol). Una vez que el vial se desgasificó y se rellenó con nitrógeno, se añadió 1,4-dioxano seco (1,0 ml) mediante jeringa. La reacción se agitó después a 100 °C durante 18 horas. En este momento, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y después se filtró sobre Celite y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de HPLC de fase inversa (carga: DMSO (1,00 ml); Columna de 30 g: Columna de preparación de XSelect® CSH C18 OBD™ 130 Å, 5 µm, 10 mm x 150 mm; fase móvil: agua / MeCN 0,1 % FA; flujo: 4 ml/min; gradiente: 10 → 35 % durante 1 min y después 35 → 75 % durante 15 min) para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-

d]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo que se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 761,5, t_R = 1,92 minutos (Método E)

Etapa 7: 5-(6-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

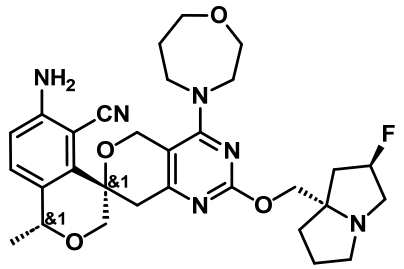
A un vial se añadió (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 1 *equiv*., 0,026 mmol) y $CDCl_3$ (1,0 ml) y HCl (165 µl, 4,0 M, 25,0 *equiv*., 0,657 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron después bajo presión reducida, y el producto se purificó mediante el uso de preparación de fase inversa-HPLC (AccQ Prep Purification. MeCN / gradiente de agua al 5-25 % (FA al 0,1 %). Información de la columna: (columna de preparación Waters XSelect CSH C18 QBD, 10 mm de ID x 150 mm, tamaño de partícula de 5 µm, número de parte 186008238)) para dar 5-(6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-

dimetil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]-diazepino-2-carboxamida (1,9 mg) como una mezcla de diastereómeros.

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,90 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,44 (m, 2H), 5,44 (m, 1H), 4,83 – 4,57 (m, 6H), 4,51 – 4,19 (m, 5H), 4,06 – 3,96 (m, 1H), 3,77 – 3,68 (m, 1H), 3,64 – 3,50 (m, 3H), 3,30 (m, 4H), 3,24 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 2,46 – 2,34 (m, 2H), 2,28 – 2,13 (m, 4H), 2,00 (s, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -173,77 – -174,07 (m).

Ejemplo 55: (1*RS*,4*SR*)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 178a)



Etapa 1: 1-(2-Bromo-4-nitrofenil)etano-1-ol

Una solución de 1-(2-bromo-4-nitrofenil)etano-1-ona (5,00 g, 1 *equiv.*, 20,5 mmol) en MeOH (100 ml) se trató con borohidruro de sodio (1,63 g, 2,1 *equiv.*, 43,0 mmol)

por porciones a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se inactivó a 0 °C con cloruro de amonio saturado$_{ac}$ (80 ml). La mezcla se agitó hasta que se detuvo el burbujeo. La mezcla se concentró después bajo presión reducida. La mezcla restante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fracción orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de SiO_2, EtOAc/heptanos al 0-30 %) para proporcionar 1-(2-bromo-4-nitrofenil)etano-1-ol (4,94 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,50 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 2: 1-(1-(aliloxi)etil)-2-bromo-4-nitrobenceno

A un matraz secado en horno se añadió NaH (1,37 g, 2,8 *equiv.*, 57,0 mmol) seguido de THF (14,0 ml). Se cargó un vial separado con 1-(2-bromo-4-nitrofenil)etano-1-ol (4,95 g, 1 *equiv.*, 20,1 mmol) y THF (14,0 ml). La solución de alcohol se suministró lentamente a la mezcla de NaH agitada a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió bromuro de alilo (2,5 ml, 1,4 *equiv.*, 29,0 mmol) gota a gota con agitación a 0 °C. La reacción se dejó agitar durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y después se vertió en una mezcla de cloruro de amonio saturado que contenía hielo. La mezcla se extrajo

después con éter dietílico (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 1-(1-(aliloxi)etil)-2-bromo-4-nitrobenceno (5,30 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 – 8,37 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,97 – 5,83 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,95 – 3,80 (m, 2H), 1,43 (dd, *J* = 6,4, 0,9 Hz, 3H).

Etapa 3: 1-Metil-4-metilene-6-nitroisocromano

A un vial de 40 ml se añadió 1-(1-(aliloxi)etil)-2-bromo-4-nitrobenceno (5,00 g, 1 *equiv.*, 17,5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (785 mg, 0,2 *equiv.*, 3,49 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfanil)benceno (2,26 g, 0,3 *equiv.*, 5,07 mmol). El vial se desgasificó seguido de la adición de 2-MeTHF seco (22,5 ml). La mezcla se agitó después a 70 °C durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de Celite mediante el uso de éter dietílico. El filtrado se concentró y después se trató con agua (20 ml) y se extrajo con éter (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía rápida (330 g de SiO_2, EtOAc/heptanos al 0-10 %) para proporcionar el producto 1-metil-4-metileno-6-nitroisocromano (844 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 1,61 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Etapa 4: 1-Metil-6-nitroisocroman-4-ona

A un vial de 4 cilindros que contenía 1-metil-4-metileno-6-nitroisocromano (844 mg, 1 *equiv.*, 4,11 mmol) en THF (13,7 ml), se añadió periodato de sodio (2,11 g, 2,4 *equiv.*, 9,87 mmol) y osmiato de potasio (VI) dihidrato (30,3 mg, 0,02 *equiv.*, 0,082 mmol). Posteriormente, se añadió agua (6,85 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla se inactivó con tiosulfato de sodio saturado (20 ml) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 1-metil-6-nitroisocromano-4-ona (0,775 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 1,72 (m, 3H).

Etapa 5: 6-Amino-1-metilisocroman-4-ona

A un matraz que contiene 1-metil-6-nitroisocroman-4-ona (1,55 g, 1 *equiv.*, 7,48 mmol) en THF (3 ml), se añadió cloruro de amonio (1,60 g, 4 *equiv.*, 29,9 mmol) y hierro (1,67 g, 4 *equiv.*, 29,9 mmol). Posteriormente, se añadieron EtOH (15 ml) y H_2O (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó

durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite con EtOAc (50 ml) y DCM (50 ml). El filtrado se concentró y después se filtró sobre sulfato de sodio. El filtrado se concentró y se sometió a purificación mediante cromatografía rápida (EtOAc/heptanos al 0-40 %) para proporcionar 6-amino-1-metilisocroman-4-ona (531 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,29 – 4,21 (m, 1H), 1,60 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 6: 6-Amino-5-bromo-1-metilisocroman-4-ona

A una solución de 6-amino-1-metilisocroman-4-ona (534 mg, 1,00 *equiv.*, 3,02 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C, se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (590 mg, 1,1 *equiv.*, 3,32 mmol) en DMF (4 ml) gota a gota bajo nitrógeno a 0 °C. Después de agitar durante 1,5 horas a 0 °C, se añadió *N*-bromosuccinimida (590 mg, 1,1 *equiv.*, 3,32 mmol) adicional en DMF (1 ml) a 0 °C. El contenido se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se trató después con tiosulfato de sodio saturado (100 ml) y después se agitó durante 10 minutos. Los compuestos orgánicos se extrajeron con EtOAc (3 x 20 ml), se lavaron con agua/salmuera 1:1 (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo que se sometió a purificación cromatográfica (120 g columna

de sílice; EtOAc/heptanos al 0-60 %) para proporcionar el producto 6-amino-5-bromo-1-metilisocroman-4-ona (832 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,97 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 1,53 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 7: 5-Bromo-6-(dibencilamino)-1-metilisocroman-4-ona

A una solución de 6-amino-5-bromo-1-metilisocroman-4-ona (772 mg, 1,00 *equiv.*, 3,02 mmol) en MeCN (12 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato de potasio (1,80 g, 4,3 *equiv.*, 13,0 mmol) seguido de la adición gota a gota de bromuro de bencilo (2,30 g, 1,60 ml, 4,5 *equiv.*, 13,0 mmol). El contenido se agitó a 25 °C antes de calentarse a 65 °C durante 18 horas. La mezcla después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió carbonato de potasio adicional (740 mg, 1,78 *equiv.*, 5,35 mmol) y bromuro de bencilo (863 mg, 0,600 ml, 1,67 *equiv.*, 5,04 mmol). La mezcla se calentó durante 18 horas adicionales a 65 °C. La temperatura se aumentó entonces hasta 80 °C durante 2 horas adicionales. La mezcla después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y se sometieron a separación cromatográfica (120 g de columna de SiO_2

(EtOAc/heptanos al 0-40 %) para proporcionar 5-bromo-6-(dibencilamino)-1-metilisocroman-4-ona (912 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 436,1, t_R = 2,24 minutos (Método C)

Etapa 8: 5-Bromo-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-6-(dibencilamino)-1-metilisocroman-4-ol

A un matraz de fondo redondo de 50 ml secado en horno se añadió (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (556 mg, 1,30 *equiv.*, 2,72 mmol). El matraz se selló y se desgasificó entonces con nitrógeno. THF (9,5 ml) se añadió después, y la reacción se enfrió después hasta -78 °C. Después se añadió gota a gota LDA (5,5 ml, 1,0 M en THF, 2,6 *equiv.*, 5,5 mmol), manteniendo una temperatura por debajo de -77 °C. A continuación, se añadió THF adicional (4,4 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Una solución separada de 5-bromo-6-(dibencilamino)-1-metilisocroman-4-ona (911,5 mg, 1 *equiv.*, 2,09 mmol) en THF (4,4 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción manteniendo una temperatura por debajo de -77 °C. A un matraz de fondo redondo separado secado en horno de 50 ml se añadió (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol adicional (500 mg, 1,17 *equiv.*, 2,44 mmol). El matraz se selló y se desgasificó entonces con nitrógeno. THF (9 ml) se añadió después, y la reacción se enfrió después hasta -78 °C.

LDA (6 ml, 1,0 M en THF, 3 *equiv.*, 6,0 mmol) se añadió después gota a gota, manteniendo una temperatura por debajo de -75 °C. THF (2 ml) adicional se usó para ayudar a disolver el precipitado que se generó en las paredes del recipiente de reacción. Después de 1 hora, la mezcla se transfirió al recipiente de reacción principal mediante el uso de una cánula. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla se inactivó entonces con HCl (3,13 ml, 2,0 M en éter, 3 *equiv.*, 6,27 mmol) lentamente mientras se mantenía la temperatura por debajo de -75 °C. La mezcla después se vertió en una solución de 20 ml de solución de cloruro de amonio saturado. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y la capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc adicional (3x20 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se sometieron a purificación cromatográfica (SiO_2, EtOAc/DCM al 0-5 %) para proporcionar 5-bromo-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-6-(dibencilamino)-1-metilisocroman-4-ol (875 mg, 1,37 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 640,1, t_R = 2,34 minutos (Método C)

Etapa 9: (1*SR*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-4'-cloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina y (1*RS*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-4'-cloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-

dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina

Un matraz de fondo redondo que contiene 5-bromo-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-6-(dibencilamino)-1-metilisocroman-4-ol (0,876 g, 1 *equiv.*, 1,37 mmol), trifenilfosfina (soportada con polímero) (2,9 g, 3,4 *equiv.*, 4,6 mmol) (soportado con polímero, carga de ~1,6 mmol/g) se desgasificó y se rellenó con nitrógeno (x 3), seguido de la adición de THF seco (68,3 ml) y DCM seco (68,3 ml). Se añadió gota a gota a la mezcla DIAD (760 µl, 2,86 *equiv.*, 3,91 mmol). La mezcla de *N,N*-dibencil-5-bromo-4'-cloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina se filtró sobre Celite con DCM y después se sometió a purificación cromatográfica (cartucho de sílice de 120 g, EtOAc/heptanos al 0-5 %) para proporcionar los diastereómeros separables (1*SR*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-4'-cloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (**pico 1**) (334 mg) y (1*RS*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-4'-cloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (**pico 2**) (136 mg)

Pico 1: LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 624,1, t_R = 4,43 minutos (Método E)

Pico 2: LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 624,1, t_R = 4,36 minutos (Método E)

Etapa 10: (1*RS*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina

A un vial se añadió (1*RS*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-4'-cloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (**etapa 9**, **pico 2**; 137,0 mg, 1,0 *equiv*., 0,220 mmol), 1,4-oxazepano, HCl (4,0 *equiv*., 0,880 µmol), MeCN (2,0 ml) y DIPEA (613 µl, 16,0 *equiv*., 3,52 mmol). El vial se taponó y se agitó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se eliminó del calor y se concentró al vacío para producir un residuo que se purificó por cromatografía en columna (metanol al 0-10 % en diclorometano) para dar (1*RS*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (181,0 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 687,2, t_R = 3,47 minutos. (Método E)

Etapa 11: (1*RS*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-1-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina

A un vial se añadió (1*RS*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (80,0 mg, 1 *equiv*., 0,116 mmol), oxona (334 mg, 45 % en peso, 2,1 *equiv*., 0,244 mmol), metanol (2 ml) y agua (2 ml). El vial se taponó y se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). Se separó EtOAc (20 ml) y la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir (1*RS*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-1-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (54,0 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 719,4, t_R = 3,57 minutos (Método E)

Etapa 12: (1*RS*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina

A un matraz cargado con ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (59,7 mg, 5,0 *equiv*., 0,375 mmol) y (1*RS*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-1-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-

amina (54,0 mg, 1 *equiv.*, 0,0750 mmol) se añadió THF (1,0 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La solución resultante se trató después con la adición a lo largo de la gota de *t*-BuOK (150 µl, 1,0 M en THF, 2,0 *equiv.*, 0,150 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. En este momento, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el residuo crudo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cartucho de sílice de 25 g, metanol al 0-10 % en diclorometano) para dar (1*RS*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (31 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 798,5, t_R = 2,52 minutos (Método E)

Etapa 13: (1*RS*,4*SR*)-6-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo

A un vial cargado con cianuro de cobre (I) (34,0 mg, 10 *equiv.*, 0,38 mmol), se añadió (1*RS*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (30,0 mg, 1 *equiv.*,0,038 mmol) y DMF

seco (1,0 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se trató con diclorometano (30 ml), agua (30 ml), metanol (30 ml) y NH_4OH_{ac} (30 ml). La capa orgánica se recogió y se combinó con extractos de diclorometano adicionales (3 x 20 ml). Los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (cartucho de sílice de 10 g, (0-50 % (NH_4OH al 2,5 %, MeOH al 20 % en DCM) en DCM) para dar (1*RS*,4*SR*)-6-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo (207 mg). Este material se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 745,5, t_R = 2,39 minutos (Método E)

Etapa 14: (1*RS*,4*SR*)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo

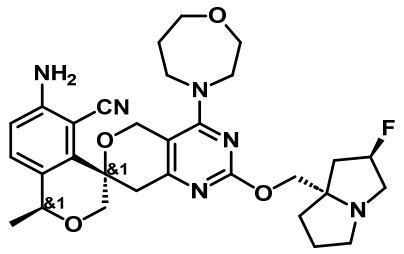
A un vial cargado con (1*RS*,4*SR*)-6-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-

d]pirimidin]-5-carbonitrilo (30,00 mg, 1 *equiv*., 0,040 mmol) se añadió hidróxido de paladio (II) sobre carbono (70,0 mg, 20 % en peso, 2,5 *equiv*., 0,100 mmol). Al vial se añadió MeOH (1 ml) seguido de la adición de ácido acético (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó entonces vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró entonces sobre Celite con diclorometano y metanol y los compuestos volátiles se eliminaron después al vacío. Los contenidos se disolvieron en DMF (1,2 ml) y se purificaron mediante cromatografía preparativa de HPLC de fase inversa (columna: XSelect® CSH C18 OBD™ Columna Prep 130 Å, 5 µm, 10 mm x 150 mm; fase móvil: agua 0,1 % TFA / MeCN 0,1 % TFA; flujo: 4,7 ml/min; gradiente: 5 → 45 %) para producir (1*RS*,4*SR*)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizina-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo (1,0 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,61 – 4,46 (m, 2H), 4,04 – 3,70 (m, 13H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,23 – 3,00 (m, 3H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 2,63 – 2,51 (m, 2H), 2,34 (m, 3H), 2,21 – 1,93 (m, 4H), 1,48 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 565,3, t_R = 1,46 minutos (Método E)

Ejemplo 56: (1*SR*,4*SR*)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 178b)



Etapa 1: (1*SR*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina

A un vial se añadió (1*SR*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-4'-cloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (**Ejemplo 55**, **Etapa 9**, **Pico 1**; 334,5 mg, 1 *equiv.*, 0,537 mmol) en MeCN (5,4 ml) seguido de DIPEA (750 µl, 8,02 *equiv.*, 4,31 mmol) y después se añadió 1,4-oxazepano, HCl (295,5 mg,4 *equiv.*, 2,148 mmol). El vial se taponó y se agitó a 100 °C. Después de agitar a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se disolvió en 15 ml de DCM y se lavó con cloruro de amonio saturado (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio,

se filtraron y se concentraron. El material crudo se sometió a purificación [columna de sílice de 25 g (MeOH/DCM al 0-15 %)] para proporcionar (1*SR*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (341,0 mg) como un sólido blanquecino.

LCMS: t_R = 2,21 min, 689,1 m/z: $[M+H]^+$. (Método C)

Etapa 2: (1*SR*,4*SR*)-6-(dibencilamino)-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo

Un vial que contiene (1*SR*,4*SR*)-*N*,*N*-dibencil-5-bromo-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (170 mg, 1 *equiv.*, 247 µmol) se trató con cianuro de cobre(I) (220 mg, 10,0 *equiv.*, 2,46 mmol) seguido de una solución desgasificada de DMF (5 ml). La mezcla resultante se desgasificó durante 3 min seguido de agitación a 120 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró. Agua (5 ml) y NH_4OH (5 ml) se añadieron seguido de DCM (10 ml). La mezcla se sonicó para disolver el precipitado insoluble. Las fracciones se separaron y la solución acuosa se lavó con solución de DCM/IPA 5:1 (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Posteriormente, la mezcla se lavó con salmuera (10 ml), se

secó sobre sulfato de sodio, se filtró sobre celite para proporcionar el material crudo que se sometió a purificación (24 g de sílice, EtOAc/DCM al 0-20 %) para proporcionar (1*SR*,4*SR*)-6-(dibencilamino)-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo (146,0 mg) como un sólido blanquecino.

LCMS: t_R = 2,06 min, 634,3 m/z: $[M+H]^+$. (Método C)

Etapa 3: (1*SR*,4*SR*)-6-(dibencilamino)-1-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo

A una solución de (1*SR*,4*SR*)-6-(dibencilamino)-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo (146 mg, 1 *equiv.*, 230 µmol) en THF (3,0 ml), metanol (1,80 ml) y agua (1,80 ml) a temperatura ambiente, se añadió Oxona (944 mg, 45 % en peso, 3 *equiv.*, 691 µmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. En este momento, se añadió Oxona adicional (944 mg, 45 % en peso, 3 *equiv.*, 691 µmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 ml) seguido de la extracción de la mezcla con EtOAc (4 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron

y se concentraron para proporcionar (1*SR*,4*SR*)-6-(dibencilamino)-1-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo (131,5 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS: t_R = 2,09 min, 666,2 m/z: $[M+H]^+$. (Método C)

Etapa 4: (1*SR*,4*SR*)-6-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo

A un matraz cargado con ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (157,2 mg, 5,0 *equiv.*, 987,5 µmol) se añadió una solución de (1*SR*,4*SR*)-6-(dibencilamino)-1-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo (131,0 mg, 1 *equiv.*, 197,0 µmol) en DMF (4 ml) bajo nitrógeno, a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió hasta 0 °C, seguido de la adición gota a gota de litio bis(trimetilsilil)amida (1,5 M en THF) (200 µl, 1,5 M, 1,52 *equiv.*, 300 µmol) (temperatura monitoreada mediante el uso de una sonda electrónica, velocidad de adición controlada de manera que la temperatura no se elevó por encima de 1 °C). El baño de hielo/agua se retiró y la mezcla de reacción se agitó

durante 16 horas. Después de agitar durante toda la noche, la reacción se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio adicional (200 µl, 1,5 M, 1,52 *equiv.*, 300 µmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml; la temperatura monitoreada, permaneció por debajo de 30 °C). La mezcla se trató con EtOAc (10 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía flash (0-20 % (2,5 % NH4OH y 20 % MeOH en DCM)/DCM) para proporcionar (1*SR*,4*SR*)-6-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo (120 mg).

LCMS: t_R = 1,62 min, 745,3 m/z: $[M+H]^+$ (Método C)

<u>Etapa 5: (1*SR*,4*SR*)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo</u>

Un vial que contiene (1*SR*,4*SR*)-6-(dibencilamino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-

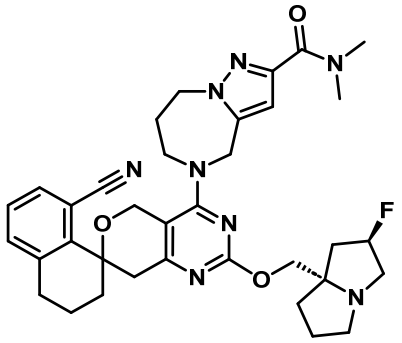
dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo (120,0 mg, 1 *equiv.*, 160,0 µmol) e hidróxido de paladio(II) (281,6 mg, 20 % en peso, 2,5 *equiv.*, 401,1 µmol) se purgó con gas nitrógeno. Posteriormente, MeOH (4 ml) se añadió bajo nitrógeno, después la solución se desgasificó adicionalmente durante 3 minutos. La solución resultante se burbujeó con H_2 durante 5 min, seguido de la adición de ácido acético (8 gotas). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El espacio de cabeza del vial se evacuó y se rellenó con nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y el filtrado se agitó con carbonato de sodio durante 5 min, se filtró y se concentró. El residuo crudo se sometió a purificación mediante cromatografía rápida [gel de sílice de 4 g; 0-10 % (NH4OH al 2,5 %, MeOH al 20 % en DCM)/DCM] para proporcionar (1*SR*,4*SR*)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-5-carbonitrilo (31,0 mg) como una mezcla de diastereómeros.

LCMS: t_R = 1,24 min, 565,3 m/z: $[M+H]^+$ (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,10 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,36 – 5,18 (m, 1H), 4,98 – 4,88 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,92 – 3,65

(m, 8H), 3,57 (m, 1H), 3,30 – 3,08 (m, 5H), 2,98 (m, 1H), 2,34 – 1,78 (m, 8H), 1,43 (d, 3H).

Ejemplo 57: 5-(8-ciano-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 184a)



Etapa 1: 8-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

A una solución en agitación de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (450 mg, 2,20 mmol) en THF (3,7 ml) a –78 °C se añadió gota a gota LDA (4,2 ml, 1 M, 4,21 mmol). Después de que la mezcla resultante se agitó a –78 °C durante 1 hora, se añadió gota a gota 8-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (412 mg, 1,83 mmol) en THF (3,7 ml) a la mezcla enfriada. La mezcla resultante se agitó después a –78 °C durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla

se trató con una adición lenta de HCl en éter (2,2 ml, 2 M, 4,31 mmol) a -78 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y después se concentró para proporcionar un aceite amarillo grueso. El crudo se sometió a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/DCM al 0-100 %) para proporcionar el producto parcialmente puro. El producto parcialmente puro se sometió a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/DCM al 0-100 %) para proporcionar 8-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (231 mg) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,28 (dd, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,01 – 2,85 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), 1,73 – 1,63 (m, 1H).

Etapa 2: 8-Bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

Una mezcla de 8-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (780 mg, 1,81 mmol) en tolueno (7,3 ml) se trató con ácido fosfórico (124 µl, 85 % en peso, 1,81 mmol) y la mezcla se calentó hasta 85 °C. Después de 2 horas, el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo amarillo restante se trató con agua

y EtOAc. Este proceso se repitió una vez más. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo se sometió a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/DCM al 0-15 %) para proporcionar 8-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (485 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 411,0, t_R = 2,38 minutos (Método C)

Etapa 3: 5-(8-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

A un vial que contiene 8-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (200 mg, 486 µmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida; dihidrocloruro (205 mg, 729 µmol) en etanol (1,9 ml) se le añadió DIPEA (314 mg, 423 µl, 2,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta el reflujo durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se concentró para proporcionar un aceite crudo viscoso. El aceite se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y después se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio

(20 ml). La capa orgánica se concentró y se sometió a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar 5-(8-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (200 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 583,2, t_R = 1,73 minutos (Método C)

Etapa 4: 5-(8-ciano-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

Un vial que contenía 5-(8-bromo-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (170 mg, 291 µmol) se trató con cianuro de cobre(I) (261 mg, 2,91 mmol) seguido de la adición de una solución desgasificada de DMF (5,8 ml). La mezcla resultante se desgasificó durante 3 min seguido de agitación a 120 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se añadieron agua (10 ml), NH_4OH (10 ml) y DCM (10 ml) a la mezcla. Las fracciones se separaron y la solución acuosa se lavó con una solución de DCM/IPA 5:1 (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se

lavaron con salmuera (10 ml). Después, la mezcla se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite. El material crudo se sometió a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/DCM al 0-100 %) para proporcionar 5-(8-ciano-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (130,8 mg) como un sólido beige.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,97 – 4,86 (m, 2H), 4,71 – 4,56 (m, 2H), 4,55 – 4,39 (m, 2H), 4,07 – 3,98 (m, 1H), 3,79 – 3,65 (m, 1H), 3,41 – 3,27 (m, 4H), 3,13 – 3,02 (m, 3H), 2,98 (d, 1H), 2,91 – 2,80 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,36 – 2,17 (m, 2H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,02 – 1,94 (m, 1H), 1,92 – 1,72 (m, 2H).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 530,3, t_R = 1,62 minutos (Método C)

<u>Etapa 5: 5-(8-ciano-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida</u>

Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (166 mg, 77 % en peso, 741 µmol) a la solución de 5-(8-ciano-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-

pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (130,8 mg, 247,0 µmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente. La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Después de agitar durante 5 min, se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar 5-(8-ciano-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (148,4 mg) como un sólido blanquecino, y el material se usó inmediatamente sin purificación.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,54 – 4,39 (m, 2H), 4,18 – 4,03 (m, 1H), 3,92 – 3,80 (m, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,16 (d, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,90 – 2,78 (m, 2H), 2,31 – 2,13 (m, 2H), 2,12 – 1,96 (m, 2H), 1,89 (t, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 1H).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 562,3, t_R = 1,63 minutos (Método C)

Etapa 6: 5-(8-ciano-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

A un matraz cargado con ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (126,2 mg, 792,7 µmol) se añadió una solución de 5-(8-ciano-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (148,4 mg, 264,2 µmol) en DMF (5 ml) bajo nitrógeno, a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió hasta 0 °C, seguido de la adición gota a gota de bis(trimetilsilil)amida de litio (87,8 mg, 350 µl, 1,5 M, 525 µmol). Después de agitar la mezcla durante 3 horas, la mezcla se inactivó mediante la adición lenta de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla se trató con EtOAc (10 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se sometió a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (4 g de sílice, 60:10:10:10, EtOAc/MeOH/EtOAc/H_2O) para proporcionar el producto parcialmente puro. El producto se sometió a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (4 g de

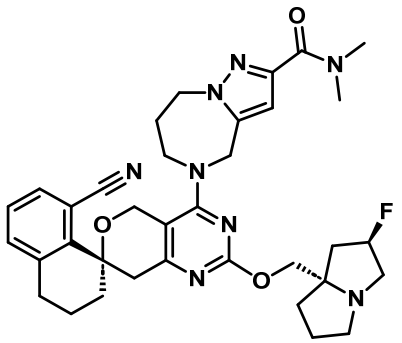
sílice, 0-30 % (2,5 % de NH_4OH y 20 % de MeOH en DCM)/DCM) para proporcionar 5-(8-ciano-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxamida (42,9 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,58 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,33 – 5,14 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,66 – 4,53 (m, 2H), 4,52 – 4,36 (m, 2H), 4,06 (d, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 2H), 3,78 – 3,64 (m, 1H), 3,37 – 3,28 (m, 4H), 3,28 – 3,15 (m, 2H), 3,15 – 3,11 (m, 1H), 3,10 – 3,03 (m, 3H), 3,01 (d, 1H), 2,99 – 2,90 (m, 1H), 2,89 – 2,78 (m, 2H), 2,32 – 2,02 (m, 6H), 2,01 – 1,68 (m, 6H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -173,06, -173,11.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 641,4, t_R = 1,33 minutos (Método C)

<u>Ejemplo 58: 5-((*S*)-8-ciano-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 184b)</u>



Los diastereómeros de 5-(8-ciano-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (40 mg, 0,06 mmol) se separaron por SFC quiral (columna: Chiralpak IB-N 21 x 250 mm, 5 µm; número de pieza 88445; fase móvil: fase A para CO_2, y fase B para MeOH (0,25 % DEA), elución isocrática: B en A a partir del 35 % del régimen de flujo: 50 ml/min, detector: PDA, temperatura de la columna: 40 °C, contrapresión: 120 bar) para proporcionar 5-((*S*)-8-ciano-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 1**) (11,1 mg) y 5-((*R*)-8-ciano-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-

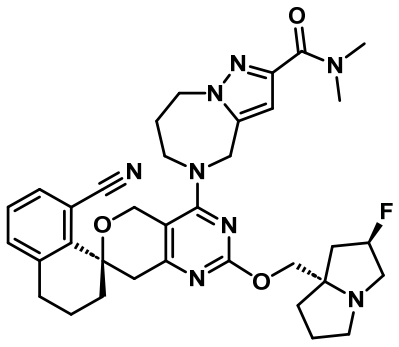
N,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 2**) (9,3 mg).

Pico 1: Primer pico de elución, t_R = 9,85 minutos

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,59 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,36 – 5,15 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,68 – 4,54 (m, 2H), 4,54 – 4,37 (m, 2H), 4,07 (d, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 3,79 – 3,65 (m, 1H), 3,39 – 3,12 (m, 7H), 3,11 – 3,04 (m, 3H), 3,04 – 2,91 (m, 2H), 2,88 – 2,79 (m, 2H), 2,33 – 2,03 (m, 6H), 2,01 – 1,69 (m, 6H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -173,11.

Ejemplo 59: 5-((*R*)-8-ciano-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 184c)



5-((*R*)-8-ciano-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-

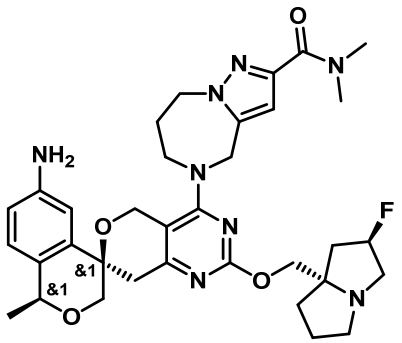
3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (9,3 mg) se obtuvieron del **ejemplo 58**, como el **pico 2**: SFC quiral (columna: Chiralpak IB-N 21 x 250 mm, 5 µm; número de pieza 88445; fase móvil: fase A para CO_2, y fase B para MeOH (0,25 % de DEA), elución isocrática: B en A a partir del 35 % del régimen de flujo: 50 ml/min, detector: PDA, temperatura de la columna: 40 °C, contrapresión: 120 bar).

Pico 2: Segundo pico de elución, t_R = 12,78 minutos

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,60 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,25 (d, J = 53,7 Hz, 1H), 4,96 – 4,86 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,55 – 4,35 (m, 2H), 4,07 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,79 – 3,67 (m, 1H), 3,40 – 3,12 (m, 7H), 3,12 – 3,03 (m, 3H), 3,03 – 2,91 (m, 2H), 2,90 – 2,76 (m, 2H), 2,31 – 2,03 (m, 6H), 2,03 – 1,68 (m, 6H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -173,06.

Ejemplo 60: 5-((1*SR*,4*RS*)-6-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 162c)



Etapa 1: 1-(2-bromo-4-clorofenil)etano-1-ol

Se disolvió 2-bromo-4-clorobenzaldehído (5,00 g, 1 *equiv.*, 22,8 mmol) en THF (45,6 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (8,35 ml). Después de 30 minutos, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 1-(2-bromo-4-clorofenil)etano-1-ol (5,30 g)

LCMS: m/z (ESI) $[M-H]^-$ 235,0, t_R = 2,33 minutos (Método E)

Etapa 2: 1-(1-(aliloxi)etil)-2-bromo-4-clorobenceno

Se disolvió 1-(2-bromo-4-clorofenil)etano-1-ol (5,30 g, 1 *equiv*, 22,5 mmol) en THF (100 ml) y se enfrió hasta -15 °C. Después, se añadió hidruro de sodio al 60 % en peso (2,70 g) a la porción de mezcla. La mezcla se calentó

hasta 0 °C durante 5 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió bromuro de alilo (3,89 ml) gota a gota. La mezcla se agitó después a 25 °C hasta que el material inicial se consumió completamente. Después de 18 horas, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y después se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) que contenía hielo (50 g). La mezcla se extrajo después con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (330 g de SiO_2; EtOAc al 0-30 % en heptanos) para proporcionar 1-(1-(aliloxi)etil)-2-bromo-4-clorobenceno (5,86 g) como un aceite transparente.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,97 – 5,83 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,96 – 3,78 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H).

Etapa 3: 6-cloro-1-metil-4-metilenisocromano

Se combinaron 1-(1-(aliloxi)etil)-2-bromo-4-clorobenceno (868 mg), trifenilfosfina (207 mg), $PdOAc_2$ (70 mg) y carbonato de cesio (2,05 g) y se pusieron bajo una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió DMF seco (24 ml) y la mezcla se calentó hasta 80 °C. Después de 3 horas, la reacción se enfrió hasta 25 °C y se añadió una solución acuosa

saturada de NaCl (25 ml). Después, la mezcla se extrajo con heptanos (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (120 g de SiO_2, EtOAc al 0-10 % en heptanos) para proporcionar 6-cloro-1-metil-4-metileneisocromano (378 mg) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,51 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H).

Etapa 4: 6-cloro-1-metilisocroman-4-ona

Se disolvió 6-cloro-1-metil-4-metilenisocromano (1,02 g, 1 *equiv*, 5,2425 mmol) en THF (17 ml). A continuación, se añadió periodato de sodio (2,69 g, 2,4 *equiv*, 12,582 mmol) y opamato de potasio (VI)dihidratado (38,6 mg, 0,02 *equiv*, 104,8 µmol) seguido de agua (8,5 ml). Luego, la mezcla se agitó a 70 °C hasta que se consumió todo el material de partida. Después de 3 horas, la reacción se enfrió hasta 25 °C, y se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (20 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo después con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa de NaCl saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (80 g de SiO_2, EtOAc al 0-20 % en heptanos) para proporcionar 6-cloro-1-metilisocroman-4-ona (378 mg) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,90 (q, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,29 (dd, 1H), 1,65 (d, 3H).

Etapa 5: 6-cloro-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1-metilisocroman-4-ol

(4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (314 mg) se disolvió en THF (7,0 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió una solución de LDA 1 M en THF (5,85 ml) gota a gota manteniendo la mezcla por debajo de -70 °C. Después de la adición completa de la solución de LDA, la reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se añadió gota a gota 6-cloro-1-metilisocroman-4-ona (500 mg) en THF (5,0 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a -78 °C hasta que se observó una conversión completa del material de partida. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron. El material crudo se purificó después mediante cromatografía en columna (25 g de SiO_2, EtOAc al 0-20 % en heptanos) para dar

6-cloro-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1-metilisocroman-4-ol (456 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,71 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,80 – 4,65 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,56 – 3,33 (m, 3H), 3,12 – 2,96 (m, 1H), 2,58 (m, 3H), 1,56 (m, 3H).

Etapa 6: (1SR,4RS)-4',6-dicloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidro-6'*H*-espiro[isocromano-4,7'-quinazolina] y (1SR,4SR)-4',6-dicloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidro-6'*H*-espiro[isocromano-4,7'-quinazolina]

Se combinaron 6-cloro-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1-metilisocroman-4-ol (456 mg) y trifenilfosfina (2,135 g) soportada por polímeros y se pusieron en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron THF (18 ml) y DCM (18 ml) seguido de la adición gota a gota de DIAD (664,1 µl) a la mezcla de reacción. Después de 2 horas la reacción se diluyó con DCM (20 ml), se filtró a través de celite y se concentró. Después, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (120 g de SiO_2, EtOAc al 0-10 % en heptanos) para proporcionar dos conjuntos de diastereómeros aislados como (1*RS*,4*SR*)-4',6-dicloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidro-6'*H*-espiro[isocromano-4,7'-quinazolina] (**pico 1**) (192 mg) y (1SR,4RS)-4',6-dicloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidro-6'*H*-espiro[isocromano-4,7'-quinazolina] (**pico 2**) (99,5 mg).

Pico 1: LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 383,1, t_R = 3,80 minutos (Método E)

Pico 2: LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 382,6, t_R = 3,61 minutos (Método E)

Etapa 7: 5-((1*SR*,4*RS*)-6-cloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

(1SR,4RS)-4',6-dicloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidro-6'*H*-espiro[isocromano-4,7'-quinazolina] (99 mg, **Etapa 6**, **Pico 2**) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida, 2HCl (319,2 mg, 5,0 *equiv*, 1,304 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (4,0 ml). DIPEA (539,5 mg, 727 µl, 16,0 *equiv*., 4,174 mmol) se añadió después y la reacción se calentó a 100 °C. Después del calentamiento durante 22 horas, la reacción se enfrió hasta 25 °C y después se añadió agua (4,0 ml). Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) seguido de DCM (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y después se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-15 % en DCM) para dar 5-((1*SR*,4*RS*)-6-cloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-

pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (167 mg, 0,30 mmol, contiene DCM residual).

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,30 (dd, 1H), 7,26 (m,1H), 7,11 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,87 (q, 1H), 4,82 – 4,55 (m, 4H), 4,52-4,38 (m, 2H), 4,08 (d, 1H), 3,93 – 3,75 (m, 2H), 3,71 (d, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,01 (d, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,52 (s, 3H), 228-2,03 (m, 2H), 1,61 (d, 3H).

Etapa 8: ((1*SR*,4*RS*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvieron carbamato de *terc*-butilo (69,6 mg), 5-((1*SR*,4*RS*)-6-cloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (165 mg), carbonato de cesio (194 mg) y BrettPhos-G4 (27,8 mg, 0,1 *equiv*, 29,7 µmol) en 1,4-dioxano. El recipiente de reacción se selló y después la solución se esparció con nitrógeno durante 5 minutos. La reacción se calentó hasta 100 °C. Después de 7 horas, la reacción se enfrió hasta 25 °C y después se diluyó con EtOAc (10 ml). Luego, la mezcla se filtró a través de Celite, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-10 % en

DCM) para dar ((1SR,4RS)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (122 mg) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,31 (d, 1H), 7,26 (s, 1), 7,10 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,74 – 4,56 (m, 4H), 4,48 – 4,37 (m, 2H), 4,07 (d, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,85 – 3,61 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,03 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,16 (m, 4H), 1,60 (d, 3H), 1,54 (s, 9H).

Etapa 9: ((1*SR*,4*RS*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-1-metil-2'-(metilsulfonil)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

((1SR,4RS)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo(120 mg, 0,19 mmol) y oxona (567 mg, 0,42 mmol) se disolvieron en una mezcla 1:1 de metanol (2 ml) y agua (2 ml) y se agitaron a 25 °C durante 4 horas. Después de 4 horas, la reacción se diluyó con agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de

sodio, se filtraron y después se concentraron para dar ((1*SR*,4*RS*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-1-metil-2'-(metilsulfonil)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (102 mg) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 668,5, t_R = 2,55 minutos (Método E)

Etapa 10: ((1*SR*,4*RS*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

((1SR,4RS)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-1-metil-2'-(metilsulfonil)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (100,0 mg, 0,15 mmol) y ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (25,0 mg, 0,16 mmol) se disolvieron en THF (1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió una solución de *t*-BuONa 1 M en THF (300 µl) gota a gota y la reacción se agitó durante 20 minutos. Después de 20 minutos, la reacción se concentró al vacío y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (24 g de Al_2O_3

neutro, 0-50 % de EtOAc en DCM) para dar ((1SR,4RS)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il) carbamato de *terc*-butilo (56 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 747,5, t_R = 1,87 minutos (Método E)

Etapa 11: 5-((1*SR*,4*RS*)-6-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

((1SR,4RS)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (56,0 mg, 0,08 mmol) se disolvió en $CDCl_3$ (1,0 ml). Luego se añadió una solución de HCl 2 M en éter dietílico (562 ul, 1,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después de 2 horas, se añadió más HCl 2 M en éter dietílico (200 ul) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se secó después bajo una corriente de nitrógeno para proporcionar 5-((1SR,4RS)-6-amino-2'-(((2R,7aS)-2-

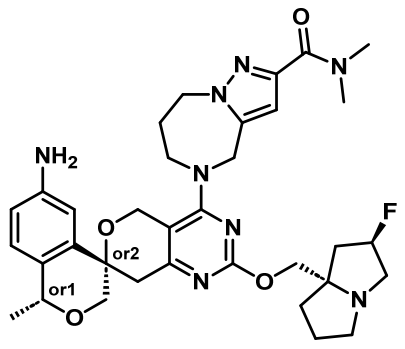
fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (60 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 647,3, t_R = 1,21 minutos (Método E)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,97 (d, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,65 – 6,56 (m, 2H), 5,45 – 5,24 (m, 1H), 4,87 – 4,60 (m, 5H), 4,50 (m, 2H), 4,22 – 4,09 (m, 2H), 4,08 – 3,94 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,47 – 3,33 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,07 (s, 5H), 2,94 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,42 – 1,84 (m, 7H), 1,52 (d, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -174,29

Ejemplo 61: 5-((1R*,4S*)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 162a)



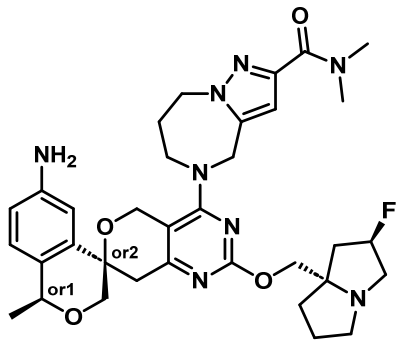
Los diastereómeros de 5-((1*SR*,4*RS*)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (60 mg) se purificaron mediante el uso de cromatografía SFC preparativa (columna: Chiralpak IB N-5 (21 x 250 mm, 5 um, P/N 88445) Fase móvil: Metanol con TEA al 0,25 % con cosolvente isocrático al 45 % a 50 ml/min durante 20 min; contrapresión = 120 bar) para dar 5-((1R*,4S*)-6-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**Pico 1**) (12 mg) y 5-((1*S**,4*R**)-6-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 2**) (7,0 mg).

Pico 1: SFC analítica: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 647,5, t_R = 1,85 minutos (Chiralpak IB-U (3,0 x 100 mm, 1,6 um, P/N 81U83)) Fase móvil: Metanol con DEA al 0,25 % con cosolvente isocrático al 40 % a 2 ml/min durante 5 min)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,97 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,65 – 6,56 (m, 2H), 5,45 – 5,25 (m, 1H), 4,84 – 4,63

(m, 5H), 4,50 (t, 2H), 4,22 – 4,10 (m, 2H), 4,06 – 3,96 (m, 2H), 3,86 (ddd, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,47 – 3,33 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,19 (q, 1H), 3,10 (s, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,94 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,43 – 1,88 (m, 7H), 1,52 (d, 3H).

Ejemplo 62: 5-((1*S**,4*R**)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 162b)

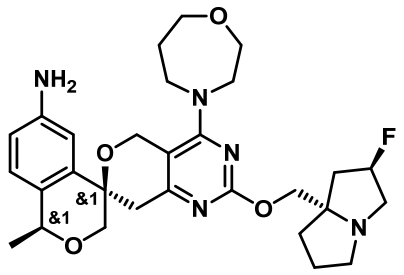


5-((1*S**,4*R**)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (7,0 mg) se obtuvo del **Ejemplo 61**, como **Pico 2**: SFC analítica: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 647,5, t_R = 2,12 minutos (Chiralpak IB-U (3,0 x 100 mm, 1,6 um, P/N 81U83)) Fase móvil: Metanol con DEA al 0,25 % con cosolvente isocrático al 40 % a 2 ml/min durante 5 min)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,85 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,55 – 6,45 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,76 – 4,52 (m, 5H), 4,39 (m, 2H), 4,08 – 3,71 (m, 5H), 3,61 (m, 1H), 3,28 – 3,05 (m, 6H), 3,00 – 2,86 (m, 5H), 2,82 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,25 – 1,68 (m, 7H), 1,41 (d, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -172,74 – -174,61 (m).

Ejemplo 63: (1*SR*,4*RS*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (Compuesto 182a)



Etapa 1: (1*SR*,4*RS*)-4',6-Dicloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

Se combinaron 6-cloro-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1-metilisocroman-4-ol (865 mg, 2,16 mmol) y trifenilfosfina (4,02 g, 6,47 mmol, 1,6 mmol/g) y se colocaron bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron THF (20 ml) y DCM (20 ml) seguido de la adición gota a gota de DIAD (664,1 µl, 6,47 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 2 horas,

la reacción se diluyó con DCM (20 ml), se filtró a través de celite y se concentró. El crudo se purificó después mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 0-10 % en heptanos) para dar (1*SR*,4*RS*)-4',6-dicloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (163 mg) que fue el segundo pico de elución.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,92 (q, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,04 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,14 – 2,98 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,57 (d, 3H).

Etapa 2: ((1*SR*,4*RS*)-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

(1*SR*,4*RS*)-4',6-dicloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (160 mg, 0,42 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2,0 ml). Después se añadieron secuencialmente DIPEA (863 mg, 1,16 ml, 16,0 *equiv*, 6,68 mmol) y 1,4-oxazepano, HCl (230 mg, 4 *equiv*, 1,67 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (25 g de SiO_2 (MeOH al 0-15 % en DCM)) para dar ((1*SR*,4*RS*)-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (149 mg, 0,33 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 448,1, t_R = 2,38 minutos (Método E)

Etapa 3: ((1*SR*,4*RS*)-1-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

((1*SR*,4*RS*)-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (175 mg, 0,33 mmol) y oxona (950 mg, 0,70 mmol) se disolvieron en una mezcla 1:1 de metanol (3 ml) y agua (3 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua (15 ml) y EtOAc (15 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta ((1*SR*,4*RS*)-1-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (191 mg, 0,34 mmol) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 561,5, t_R = 2,70 minutos (Método E)

Etapa 4: ((1*SR*,4*RS*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-

il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

((1SR,4RS)-1-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (185 mg, 0,33 mmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (55,2 mg, 0,35 mmol) se combinaron bajo nitrógeno y se disolvieron en THF (2 ml). Se añadió una solución de 1 M*t*-BuONa en THF (660 µl, 0,66 mmol) gota a gota. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (24 g de Al_2O_3, 0-5 % de MeOH en DCM) para dar el producto deseado contaminado con ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol. Este material se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (24 g de Al_2O_3, 0-3 % de MeOH en DCM) a ((1SR,4RS)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (81 mg, 0,13 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 640,3, t_R = 1,80 minutos (Método E)

Etapa 5: (1*SR*,4*RS*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-

il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina

((1SR,4RS)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (80,0 mg, 1 *equiv*, 0,13 mmol) se disolvió en $CDCl_3$ (1,0 ml). Se añadió una solución de HCl 2 M en éter dietílico (938 µl, 1,88 mmol) en una porción. La reacción se agitó a 25 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío para dar (1SR,4RS)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina

(77 mg, 0,13 mmol).

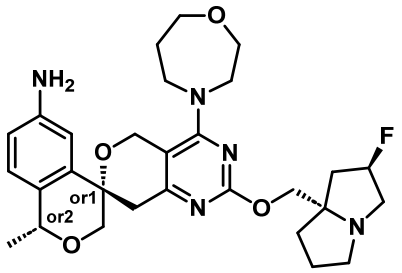
LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 540,3, t_R = 1,08 minutos (Método E)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,63 (m, 1H), 7,45 – 7,29 (m, 2H), 5,70 – 5,49 (m, 1H), 5,07 – 4,96 (m, 2H), 4,85 – 4,70 (m, 3H), 4,15 (m, 1H), 4,10 – 3,74 (m, 12H), 3,55 – 3,41 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,81 – 2,56 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,25 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,58 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -170,55 – -176,64 (m).

Ejemplo 63a: (1*R**,4*S**)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-

il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (Compuesto 182d)

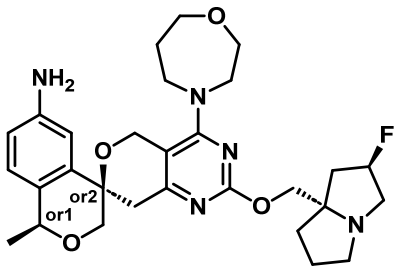


Los diastereómeros de (1SR,4RS)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (70 mg) se purificaron mediante el uso de cromatografía SFC preparativa (columna: Chiralpak IB N-5 (21 x 250 mm, 5 um, P/N 88445) fase móvil: metanol con TEA al 0,25 % con cosolvente isocrático al 40 % a 50 ml/min durante 20 min; contrapresión = 120 bar) para dar (1*R**,4*S**)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-6-amina (**pico 1**) (12 mg) y (1*S**,4*R**)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-6-amina (**pico 2**) (15 mg).

Pico 1: SFC analítica: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 540,5, t_R = 1,29 minutos (Chiralpak IB-U (3,0 x 100 mm, 1,6 um, P/N 81U83)) fase móvil: Metanol con DEA al 0,25 % con cosolvente isocrático al 40 % a 2 ml/min durante 5 min)

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -172,23 – -176,11 (m).

Ejemplo 63b: (1*S**,4*R**)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (Compuesto 182c)



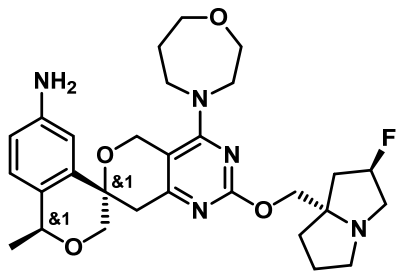
(1*S**,4*R**)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina se obtuvo del **ejemplo 63a** como **pico 2**: SFC analítica: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 540,5, t_R = 1,76 minutos (Chiralpak IB-U (3,0 x 100 mm, 1,6 um, P/N 81U83)) fase móvil: Metanol con DEA al 0,25 % con cosolvente isocrático al 40 % a 2 ml/min durante 5 min)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,94 (d, 1H), 6,74 – 6,65 (m, 2H), 5,42 – 5,19 (m, 1H), 4,95 – 4,48 (m, 4H),

4,16 (d, 1H), 4,08 – 3,96 (m, 2H), 3,92 – 3,63 (m, 9H), 3,29 – 3,10 (m, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,91 (d, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,34 – 1,78 (m, 9H), 1,50 (d, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -165,00 – -183,87 (m).

Ejemplo 64: (1SR,4SR)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (Compuesto 182b)



Etapa 1: (1SR,4SR)-4',6-dicloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

Se combinaron 6-cloro-4-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1-metilisocroman-4-ol (865 mg, 2,16 mmol) y trifenilfosfina (4,02 g, 6,47 mmol, 1,6 mmol/g) y se colocaron bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron THF (20 ml) y DCM (20 ml) seguido de la adición gota a gota de DIAD (664,1 µl, 6,47 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 2 horas, la reacción se diluyó con DCM (20 ml), se filtró a través de celite y se concentró. El crudo se purificó después

mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 0-10 % en heptanos) para dar (1SR,4SR)-4',6-dicloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (300 mg) que fue el primer pico de elución.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,04 – 2,84 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,52 (m, 3H),

Etapa 2: (1SR,4SR)-6-cloro-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

(1SR,4SR)-4',6-dicloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (150 mg, 0,39 mmol) se disolvió en acetonitrilo (3,9 ml). A continuación, se añadieron secuencialmente DIPEA (408 mg, 550 µl, 8,07 *equiv.*, 3,16 mmol) y 1,4-oxazepano, HCl (215 mg, 4 *equiv.*, 1,57 mmol) y la reacción se calentó hasta 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y después se disolvió en DCM (10 ml). La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (25 g SiO_2 (MeOH al 0-15 % en

DCM)) para dar (1SR,4SR)-6-cloro-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (175 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 449,1, t_R = 1,72 minutos (Método E)

Etapa 3: ((1*SR*,4*SR*)-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

El carbamato de *terc*-butilo (92 mg, 2,00 *equiv*., 782 µmol), (1SR,4SR)-6-cloro-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (175,2 mg, 0,39 mmol), carbonato de cesio (255 mg, 2,00 *equiv*., 783 µmol) y BrettPhos-G4 (37 mg, 0,10 *equiv*, 40 µmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3,2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 14 horas. La reacción se enfrió hasta 25 °C y se diluyó con EtOAc (10 ml). Después, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y después se concentró al vacío para dar el producto crudo, que después se purificó mediante cromatografía en columna (4 g de SiO_2, 0-20 % (2,5 % de NH_4OH y 20 % de MeOH en DCM)/DCM) para dar (((1SR,4SR)-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (207 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 529,7, t_R = 1,63 minutos (Método E)

Etapa 4: ((1*SR*, 4*SR*)-1-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

((1*SR*,4*SR*)-1-metil-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (211 mg, 0,40 mmol) y oxona (1,203 g, 0,88 mmol) se disolvieron en una mezcla de metanol (3,2 ml) y agua (3,2 ml). Después de 5 horas, la reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y después se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar ((1SR,4SR)-1-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (222 mg) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 561,3, t_R = 1,78 minutos (Método E)

Etapa 5: ((1SR,4SR)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-

il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

((1SR,4SR)-1-metil-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (222 mg, 0,40 mmol) y ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (60 mg, 0,38 mmol) se disolvieron en THF (3,2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de 2 M de *t*-BuONa en THF (400 µl, 0,80 mmol) se añadió después a la reacción gota a gota. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y después se concentraron para dar el producto crudo contaminado con ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol. El material crudo se disolvió en DCM (10 ml) y la solución se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) seguido de una solución acuosa saturada de NaCl (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró para dar el producto crudo, que después se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0-20 % (2,5 % de NH_4OH y 20 % de MeOH en DCM)/DCM) para dar ((1*SR*,4*SR*)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-

il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (140 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 640,6, t_R = 1,33 minutos (Método E)

Etapa 6: (1SR,4SR)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina

((1SR,4SR)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (140 mg, 0,22 mmol) se disolvió en $CDCl_3$ (3 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de HCl 2 M (2,2 ml, 4,4 mmol) en éter dietílico a la mezcla de reacción. La reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró para proporcionar (1SR,4SR)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-amina (93,5 mg).

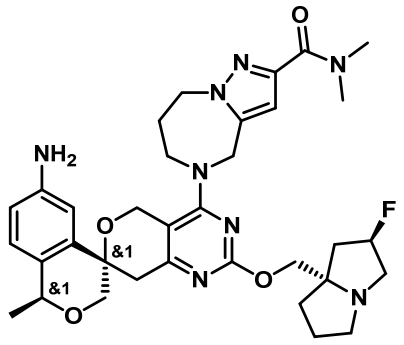
^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,62 (dd, J = 9,8, 2,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,27 (m, 2H), 5,70 – 5,51 (m, 1H), 5,05 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,99 – 4,90 (m, 2H), 4,82 –

4,68 (m, 2H), 4,39 (dd, J = 11,1, 6,4 Hz, 1H), 4,06 – 3,83 (m, 10H), 3,78 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 3,54 – 3,40 (m, 1H), 3,36 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 17,7, 3,9 Hz, 1H), 2,80 – 2,55 (m, 2H), 2,47 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 2,35 (dq, J = 11,7, 6,9 Hz, 2H), 2,23 (s, 1H), 2,05 (qd, J = 11,6, 7,9 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -174,30

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 540,6, t_R = 1,03 minutos (Método E)

Ejemplo 65: 5-((1*SR*,4*SR*)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 162d)



Etapa 1: 5-((1*SR*,4*SR*)-6-cloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

Se añadieron DIPEA (1,4 ml, 8,0 mmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (743 mg, 3,0 mmol) a una solución de (1SR,4SR)-4',6-dicloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (192,5 mg, 0,50 mmol) en acetonitrilo (24 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 24 horas, después la reacción se enfrió hasta 25 °C y se añadió *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (300 mg). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 24 horas adicionales, después se concentró. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (25 g SiO_2, (0-15 % de MeOH en DCM)) para dar 5-((1*SR*,4*SR*)-6-cloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (300 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 555,1, t_R = 1,78 minutos (Método E)

<u>Etapa 2: ((1*SR*,4*SR*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-1-metil-2'-</u>

(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

El carbamato de *terc*-butilo (127 mg, 1,08 mmol), 5-((1*SR*,4*SR*)-6-cloro-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (300 mg, 0,54 mmol), carbonato de cesio (353 mg, 1,08 mmol) y BrettPhos-G4 (51 mg, 0,05 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3,6 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó después hasta 110 °C durante 3 horas. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se filtró a través de celite y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (4 g de SiO_2, MeOH al 0-5 % en DCM) para dar ((1*SR*,4*SR*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidroespiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (269 mg) como un sólido blanquecino.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,81 – 4,69 (m, 2H), 4,67 – 4,52 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,05 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,95 – 3,77 (m, 2H), 3,72 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,26 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,93 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,31 – 2,09 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 3: ((1*SR*, 4*SR*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-1-metil-2'-(metilsulfonil)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de terc-butilo

((1SR,4SR)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-1-metil-2'-(metiltio)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (212 mg, 0,33 mmol) y oxona (1,00 g, 0,73 mmol) se disolvieron en una mezcla de metanol (3,2 ml) y agua (3,2 ml) y se agitaron durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar ((1SR,4SR)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-1-metil-2'-(metilsulfonil)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (219 mg) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,84 – 4,75 (m, 2H), 4,74 – 4,61 (m, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,06 – 3,91 (m, 3H), 3,79 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,33 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,12 (d, J = 19,0 Hz,

1H), 3,08 (s, 3H), 2,20 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 4: ((1*SR*,4*SR*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

((1SR,4SR)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-1-metil-2'-(metilsulfonil)-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (216 mg, 0,32 mmol) y ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (51,5 mg, 0,32 mmol) se disolvieron en THF (3,2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Una solución de 2 M de *t*-BuONa en THF (330 µl, 0,66 mmol) se añadió después a la reacción gota a gota. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) seguido de EtOAc (10 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 10 ml) y DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y después se concentraron hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (4 g SiO_2; 0-20 % (2,5 % de NH_4OH y 20 % de MeOH en DCM) en DCM) para dar ((1SR,4SR)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-

pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocroman-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (133 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,78 – 4,67 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,08 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,73 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,26 – 3,11 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,00 – 2,91 (m, 2H), 2,30 – 2,09 (m, 6H), 1,95 – 1,79 (m, 3H), 1,62 (d, J = 30,6 Hz, 5H), 1,48 (m, 12H).

Etapa 5: 5-((1*SR*,4*SR*)-6-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

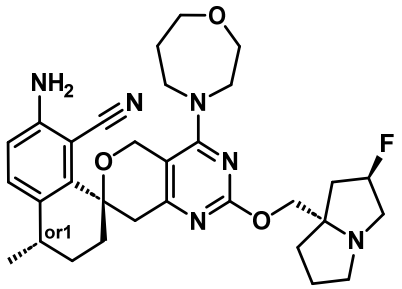
((1*SR*,4*SR*)-4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (133 mg, 0,18 mmol) se disolvió en $CDCl_3$ (2,4 ml). Se añadió una solución de HCl 2 M en éter dietílico (1,78 ml, 3,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante

3 horas. Después de 3 horas, la mezcla se concentró para proporcionar 5-((1*SR*,4*SR*)-6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-metil-5',8'-dihidrospiro[isocromano-4,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (117 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 2H), 6,62 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,63 – 5,40 (m, 1H), 5,22 – 4,92 (m, 3H), 4,83 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,63 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,55 – 4,37 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,44 – 3,30 (m, 1H), 3,32 – 3,24 (m, 3H), 2,99 (s, 4H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,53 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,31 – 2,01 (m, 5H), 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 3H)

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -174,41

Ejemplo 66: (1*R*,4*S**)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (Compuesto 179d)



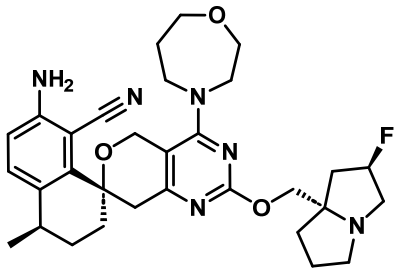
Los diastereómeros de 7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (79 mg, 0,14 mmol) se separaron mediante SFC (columna:Lux-celulosa-1 (30 x 250 mm, fase móvil de 5 µm): metanol con DEA al 0,1 % con cosolvente isocrático al 25 % a 150 ml/min durante 30 min; contrapresión = 100 bar) para dar (1*R*,4*S**)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (**Pico 1**) (23,8 mg), (1*S*,4*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (**pico 2**) (22,8 mg), (1*S*,4*R*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (**pico 3**) (7,7 mg), y (1*R*,4*R**)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (**pico 4**) (6,14 mg).

Pico 1: HPLC analítica: t_R = 6,87 minutos (Lux-celulosa-1 (4,6 x 150 mm) MeCN al 50 % en agua (+ bicarbonato de amonio 10 mM) durante 15 min a 1 ml/min durante

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,35 – 5,12 (m, 1H), 4,92 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,98 – 3,81 (m, 2H), 3,81 – 3,50 (m, 9H), 3,03 (dd, J = 25,6, 7,0 Hz, 4H), 2,82 (dd, J = 16,9, 8,4 Hz, 3H), 2,15 – 1,51 (m, 13H), 1,16 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -168,02 – -175,60 (m).

Ejemplo 67: (1*S*,4*R*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (Compuesto 179f)



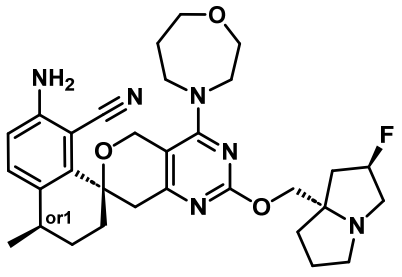
(1*S*,4*R*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo se obtuvo del

ejemplo 66, como **pico 3**: HPLC analítica: t_R = 9,99 minutos (Lux-celulosa-1 (4,6 x 150 mm) MeCN al 50 % en agua (+ bicarbonato de amonio 10 mM) durante 15 min a 1 ml/min).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,25 (d, J = 54,4 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,79 – 3,50 (m, 7H), 3,17 – 2,94 (m, 4H), 2,91 – 2,76 (m, 2H), 2,68 (q, J = 9,3 Hz, 1H), 2,20 – 2,05 (m, 2H), 2,04 – 1,60 (m, 9H), 1,36 (q, J = 12,8 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -172,07.

Ejemplo 68: (1*R*,4*R**)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (Compuesto 179e)



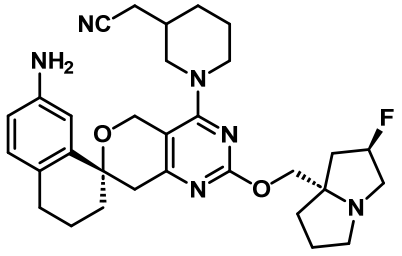
(1*R*,4*R**)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-

4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (6,14 mg) se obtuvo del **ejemplo 66**, como **pico 4**: HPLC analítica: t_R = 11,27 minutos (Lux-celulosa-1 (4,6 x 150 mm) MeCN al 50 % en agua (+ bicarbonato de amonio 10 mM) durante 15 min a 1 ml/min.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,23 (d, J = 54,4 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,98 – 3,46 (m, 9H), 3,16 – 2,73 (m, 6H), 2,67 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,17 – 1,58 (m, 12H), 1,35 (q, J = 12,8 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -172,06

Ejemplo 69: 2-(1-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)piperidin-3-il)acetonitrilo (Compuesto 186c)



Etapa 1: ((1*S*)-4'-(3-(cianometil)piperidin-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-

il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

A un vial de 2 dram que contiene una barra de agitación, se disolvió ((*S*)-4'-((1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (**intermedio 5**, 80 mg, 1 *equiv*, 0,12 mmol) en DMF (0,5 ml). Después, se añadieron posteriormente a la mezcla de reacción DIPEA (79 mg, 0,11 ml, 5 *equiv*, 0,61 mmol) e clorhidrato de 3-piperidinilacetonitrilo (39 mg, 2 *equiv*, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante el uso de una columna de biotaje C-18 (cartucho de 12 g, inyección líquida) preparación inversa con solución de bicarbonato de amonio 10 mM y acetonitrilo para obtener ((1*S*)-4'-(3-(cianometil)piperidin-1-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (55 mg, 85 µmol) como un sólido blanquecino.

LCMS: m/z (ESI) $[M-H]^+$ 636,5, t_R = 1,74 min (Método B)

Etapa 2: 2-(1-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)piperidin-3-il)acetonitrilo

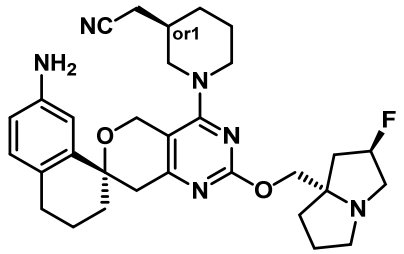
A un vial sellado de 10 ml con un tabique se añadió ((1*S*)-4'-(3-(cianometil)piperidin-1-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (45 mg, 1 *equiv*., 70 µmol) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (66 mg, 5 *equiv*, 0,35 mmol) en MeCN (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 1 hora. Después de la finalización, el solvente se retiró bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante el uso de la columna C-18 Biotage (cartucho de 12 g, inyección líquida) preparación inversa con solución de bicarbonato de amonio 10 mM y acetonitrilo para obtener 2-(1-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)piperidin-3-il)acetonitrilo (25 mg, 46 µmol) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,76 (d1H), 6,58 – 6,52 (m, 1H), 6,47 – 6,40 (m, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,66 (d, 1H), 4,43 – 4,33 (m, 1H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,90 – 3,77 (m, 2H), 3,68 – 3,53 (m, 1H), 3,12 – 2,72

(m, 8H), 2,67 – 2,53 (m, 4H), 2,15 – 1,44 (m, 14H), 1,37 – 1,23 (m, 1H).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 547,4 t_R = 1,54 min (Método D)

Ejemplo 70: 2-((*R**)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)piperidin-3-il)acetonitrilo (Compuesto 186b)



Los diastereómeros de 2-(1-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)piperidin-3-il)acetonitrilo (17 mg) se disolvieron en metanol (0,75 ml) y purificaron mediante el uso de Chiralpak IB-N (21 x 250 mm, 5 µm, P/N 88445), metanol isocrático al 40 % con 0,25 % de dietilamina para dar 2-((*R**)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-

pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)piperidin-3-il)acetonitrilo (3,5 mg, 6,4 mmol).

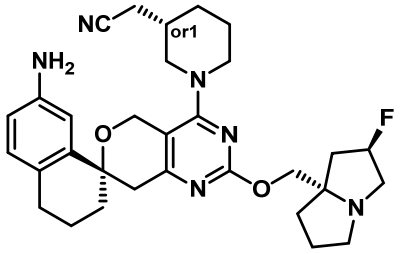
LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 547,3, t_R = 1,56 min (Método E)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,89 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,67 – 6,60 (m, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,23 – 4,06 (m, 3H), 3,75 (d, 1H), 3,37 – 3,12 (m, 4H), 3,09 – 2,97 (m, 3H), 2,93 – 2,83 (m, 2H), 2,80 – 2,62 (m, 2H), 2,49 (d, 2H), 2,36 – 1,83 (m, 10H), 1,82 – 1,55 (m, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 1H).

Impurezas: Grasa

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,29 (m), 0,90 (m), 0,10 (s).

Ejemplo 71: 2-((*S**)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)piperidin-3-il)acetonitrilo (Compuesto 186a)



Los diastereómeros de 2-(1-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-

il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)piperidin-3-il)acetonitrilo (17 mg) se disolvieron en metanol (0,75 ml) y purificaron mediante el uso de Chiralpak IB-N (21 x 250 mm, 5 µm, P/N 88445), metanol isocrático al 40 % con 0,25 % de dietilamina para dar 2-((*S**)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)piperidin-3-il)acetonitrilo (5,1 mg, 9,0 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,88 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,66 – 6,59 (m, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 3H), 3,71 (d, 1H), 3,23 – 2,94 (m, 6H), 2,92 – 2,81 (m, 2H), 2,76 – 2,64 (m, 2H), 2,57 – 2,41 (m, 2H), 2,35 – 1,84 (m, 11H), 1,83 – 1,72 (m, 2H), 1,65 – 1,54 (m, 1H), 1,49 – 1,38 (m, 1H).

Impurezas: Grasa

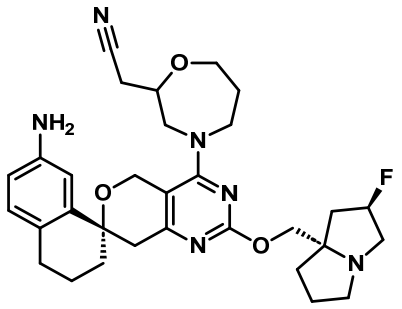
^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,36 – 1,22 (m), 0,94 – 0,82 (m), 0,10 (s).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 547,3, t_R = 1,53 min (Método E)

Ejemplo 72: 2-(4-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-

d]pirimidin]-4'-il)-1,4-oxazepan-2-il)acetonitrilo

(Compuesto 174a)



Etapa 1: (4-bencencil-1,4-oxazepan-2-il)metilmetanosulfonato

Se añadieron secuencialmente TEA (1,37 g, 1,89 ml, 3 *equiv*, 13,6 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (828 mg, 560 µl, 1,6 *equiv*, 7,23 mmol) a una solución de (4-bencil-1,4-oxazepan-2-il)metanol (1,00 g, 1 *equiv*, 4,52 mmol) en THF (22,6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla del producto se diluyó con agua (20 ml) y EtOAc (40 ml), y las capas que se formaron se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar metanosulfonato de (4-bencil-1,4-oxazepan-2-il)metilo (1,35 g, 4,51 mmol) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 300,2, t_R = 0,67 min (Método C)

Etapa 2: 2-(4-bencencil-1,4-oxazepan-2-il)acetonitrilo

Se añadieron fluoruro de cesio (3,42 g, 5 *equiv.*, 22,5 mmol) y (trimetilsililnitrilo) (2,06 g, 2,7 ml, 4,6 *equiv.*, 20,7 mmol) a una solución de (4-bencil-1,4-oxazepan-2-il)metilmetanosulfonato (1,35 g, 1 *equiv.*, 4,51 mmol) en DMF (22,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80 °C. La mezcla del producto se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0-20 % 2,5 % NH_4OH/20 % MeOH/77,5 % DCM en DCM) para dar 2-(4-bencil-1,4-oxazepan-2-il)acetonitrilo (610 mg, 2,65 mmol).

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 – 7,14 (m, 5H), 4,07 – 3,70 (m, 3H), 3,66 – 3,54 (m, 2H), 2,88 – 2,27 (m, 6H), 1,89 – 1,74 (m, 2H).

Etapa 3: 2-(1,4-oxazepan-2-il)acetonitrilo

Se añadió éster de 1-cloroetilo de ácido cloroformo (484 mg, 366 µl, 1,3 *equiv*, 3,39 mmol) a una solución de 2-(4-bencil-1,4-oxazepan-2-il)acetonitrilo (600 mg, 1 *equiv*, 2,61 mmol) en DCM (12 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se diluyó con metanol

(12 ml) y se agitó durante 1,5 horas a 60 °C. La mezcla del producto se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0-60 % 2,5 % NH_4OH/20 % MeOH/77,5 % DCM en DCM) para producir 2-(1,4-oxazepan-2-il)acetonitrilo (349 mg, 2,49 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 5,45 (s, 1H), 4,19 – 3,98 (m, 2H), 3,78 – 3,70 (m, 1H), 3,53 – 3,24 (m, 3H), 3,15 – 3,04 (m, 1H), 2,84 – 2,65 (m, 2H), 2,16 – 2,01 (m, 2H).

Etapa 4: ((*S*)-4'-((*SR*)-2-(cianometil)-1,4-oxazepan-4-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió DIPEA (95,6 mg, 129 µl, 8 *equiv*, 740 µmol) a una solución de ((*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-oxo-3,3',4,4',5',8'-hexahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (**compuesto intermedio 4**, 50,0 mg, 1 *equiv*, 92,5 µmol), 2-(1,4-oxazepan-2-il)acetonitrilo (38,9 mg, 3 *equiv*, 277 µmol), y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (57,8 mg, 1,2 *equiv*, 111 µmol) en DMF (1,85 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 27 horas a 50-80 °C. La solución del producto se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla 1:1 de

agua/salmuera (2 ml) y EtOAc (2 ml). Las capas que se formaron se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 7 ml). Las capas orgánicas lavadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, MeCN al 25-45 % en agua (aditivo FA al 0,1 %)) para proporcionar ((*S*)-4'-((*SR*)-2-(cianometil)-1,4-oxazepan-4-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (27,0 mg, 41,0 µmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 663,4, t_R = 1,42 min (Método C)

Etapa 5: 2-(4-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-1,4-oxazepan-2-il)acetonitrilo

Se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (34,0 mg, 5 *equiv*, 184 µmol) a una solución de ((*S*)-4'-((*SR*)-2-(cianometil)-1,4-oxazepan-4-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (24,0 mg, 1

equiv, 36,0 µmol) en MeCN (0,33 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 8 horas a 35-45 °C. La mezcla del producto se concentró directamente bajo presión reducida y se diluyó con EtOAc (2 ml), agua (1 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 ml). Las capas que se formaron se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 0-60 % 2,5 % NH_4OH/20 % MeOH/77,5 % DCM en DCM) para proporcionar 2-(4-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-1,4-oxazepan-2-il)acetonitrilo (16,2 mg, 28,8 µmol).

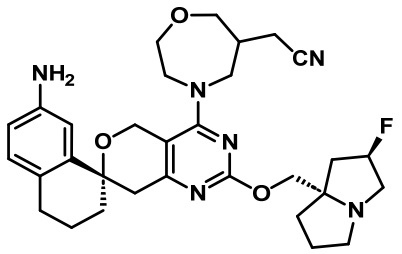
LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 563,3, t_R = 1,08 y 1,11 min (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,04 – 6,54 (m, 3H), 5,29 (d, 1H), 4,75 – 4,56 (m, 1H), 4,55 – 4,25 (m, 2H), 4,17 – 4,02 (m, 6H), 3,89 – 3,72 (m, 1H), 3,64 – 3,42 (m, 2H), 3,28 – 3,16 (m, 4H), 3,09 – 2,96 (m, 2H), 2,92 – 2,82 (m, 1H), 2,81 – 2,59 (m, 4H), 2,38 – 2,07 (m, 4H), 1,99 – 1,81 (m, 7H), 1,77 – 1,67 (m, 1H).

Ejemplo 73: 2-(4-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-

d]pirimidin]-4'-il)-1,4-oxazepan-6-il)acetonitrilo

(Compuesto 173a)



Etapa 1: 6-(cianometileno)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió hidruro de sodio (453 mg, 60 % en peso, 1,22 *equiv.*, 11,3 mmol) a una solución de cianometilfosfonato de dietilo (2,06 g, 1,88 ml, 1,25 *equiv.*, 11,6 mmol) en THF (67 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. Se añadió una solución de 6-oxo-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (2,00 g, 1 *equiv*alente, 9,29 mmol) en THF (13 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución del producto se diluyó con agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera (150 ml). Las capas orgánicas lavadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 0-25 % en

heptanos) para proporcionar 6-(cianometileno)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (1,90 g, 8,00 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H-Boc]^+$ 139,1, t_R = 1,62 y 1,64 min (Método C)

Etapa 2: 6-(cianometil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió paladio sobre carbono (1,76 g, 10 % en peso, 0,21 *equiv.*, 1,65 mmol) a una solución de 6-(cianometileno)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (1,90 g, 1 *equiv.*, 7,97 mmol) en metanol (93 ml) que se había esparcido con nitrógeno durante 10 min a temperatura ambiente. La suspensión se agitó de nuevo con H_2 durante 5 min, y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H_2 durante 50 min. La mezcla del producto se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo al 0-80 % en heptanos) para proporcionar 6-(cianometil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (1,60 g, 6,70 mmol).

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,08 – 3,23 (m, 9H), 2,48 – 2,29 (m, 2H), 1,50 – 1,43 (m, 9H).

Etapa 3: clorhidrato de 2-(1,4-oxazepan-6-il)acetonitrilo

Se añadió una solución de HCl (1,80 g, 12,0 ml, 4 M, 7,7 *equiv*, 48,0 mmol) en 1,4-dioxanos a una solución

de 6-(cianometil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (1,50 g, 1 *equiv*, 6,24 mmol) en acetona (45 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla del producto se concentró directamente para dar clorhidrato de 2-(1,4-oxazepan-6-il)acetonitrilo (1,10 g, 6,23 mmol) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 4,18 – 3,87 (m, 3H), 3,69 – 3,58 (m, 1H), 3,53 – 3,40 (m, 2H), 3,37 – 3,21 (m, 3H), 2,76 – 2,51 (m, 2H).

Etapa 4: ((*S*)-4'-(6-(cianometil)-1,4-oxazepan-4-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió DIPEA (95,6 mg, 129 µl, 8 *equiv*, 740 µmol) a una solución de ((*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-oxo-3,3',4,4',5',8'-hexahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (**compuesto intermedio 4**, 50,0 mg, 1 *equiv*, 92,5 µmol), 2-(1,4-oxazepan-6-il)acetonitrilo clorhidrato (49,0 mg, 3 *equiv*, 277 µmol), y (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (57,8 mg, 1,2 *equiv*, 111 µmol) en DMF (1,85 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 50-75 °C. La solución del producto

se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla 1:1 de agua/salmuera (2 ml) y EtOAc (2 ml). Las capas que se formaron se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 0-50 % 2,5 % NH_4OH/20 % MeOH/77,5 % DCM en DCM) para proporcionar ((*S*)-4'-(6-(cianometil)-1,4-oxazepan-4-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo que contenía hidroxitri(pirrolidin-1-il)fosfonio residual (80 mg, 121 µmol) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 663,3, t_R = 1,36 min (Método C)

<u>Etapa 5: 2-(4-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-1,4-oxazepan-6-il)acetonitrilo</u>

Monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (48,0 mg, 3 *equiv.*, 0,25 mmol) se añadió a una solución de ((*S*)-4'-(6-(cianometil)-1,4-oxazepan-4-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (56 mg, 1 *equiv*,

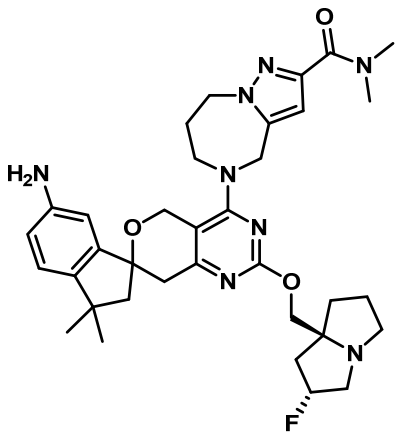
84,0 µmol) en MeCN (0,77 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 35 °C. La mezcla del producto se concentró directamente bajo presión reducida, se diluyó con una mezcla 1:9 de hidróxido de amonio: metanol (1,5 ml), y se concentró nuevamente. El residuo obtenido se purificó primero mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0-80 % 2,5 % NH_4OH/20 % MeOH/77,5 % DCM en DCM). El residuo obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, MeCN al 5-95 % en agua (aditivo NH_4OH al 0,1 %)) para proporcionar 2-(4-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-1,4-oxazepan-6-il)acetonitrilo (5,0 mg, 8,89 µmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 563,4, t_R = 1,05 y 1,09 min (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,93 – 6,85 (m, 1H), 6,76 – 6,68 (m, 1H), 6,66 – 6,60 (m, 1H), 5,41 – 5,17 (m, 1H), 4,87 – 4,64 (m, 1H), 4,58 – 4,45 (m, 1H), 4,26 – 4,05 (m, 3H), 4,02 – 3,60 (m, 5H), 3,60 – 3,37 (m, 2H), 3,28 – 3,15 (m, 3H), 3,10 – 2,95 (m, 2H), 2,92 – 2,82 (m, 1H), 2,82 – 2,61 (m, 2H), 2,58 – 2,43 (m, 3H), 2,37 – 1,83 (m, 9H), 1,82 – 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 74: 5-(6-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-

N,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 131a)



Etapa 1: 6-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol

A un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en horno se añadió (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (250 mg, 1 *equivalente*, 1,22 mmol). El matraz se selló, evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Después se añadió THF (2,5 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió una solución de LDA (301 mg, 2,81 ml, 1 M, 2,3 *equiv*, 2,81 mmol) gota a gota, manteniendo una temperatura por debajo de -74 °C. Después de completar la adición de LDA, se formó una solución homogénea de color rojo oscuro, y esta solución se agitó a -78 °C durante 30 min. Se disolvió 6-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (321 mg, 1,1 *equiv*, 1,34 mmol) en THF (750 µl) y se añadió

gota a gota a la solución manteniendo la reacción por debajo de -74 °C. Después de completar la conversión del material de partida, la mezclas de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se extrajo después con EtOAc (3 ×100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El material crudo se cargó en un cartucho de sílice de biotaje de 10 g y se purificó mediante DCM-> 85:15 DCM:EtOAc al 100 % para dar 6-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (330 mg, 0,74 mmol) como una espuma blanca.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,78 – 4,74 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,54 (d1H), 3,19 (d1H), 2,62 – 2,54 (m, 4H), 2,43 (d, 1H), 2,02 (d, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Etapa 2: 6-bromo-4'-cloro-3,3-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

A un matraz de fondo redondo de 50 ml secado en horno que contiene 6-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (330 mg, 1 *equiv*, 706 µmol) en tolueno (1,41 ml) se añadió ácido fosfórico (97,7 mg, 58,0 µl, 81,2 *equiv*, 848

µmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (100 % Hep -> Heptanos: EtOAc 1:1) para proporcionar 6-bromo-4'-cloro-3,3-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (200 mg, 0,47 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 3,21 (d, 1H), 2,99 (d, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,31 (d, 1H), 1,91 (d, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Etapa 3: 5-(6-bromo-3,3-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

A un matraz de fondo redondo que contiene 6-bromo-4'-cloro-3,3-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (200 mg, 1 *equiv*, 470 µmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (sal de bis-HCl, 213 mg, 1,6 *equiv*, 752 µmol) en etanol (939 µl) se añadió DIPEA, (327 µl, 4 *equiv*, 1,88 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los solventes se retiraron bajo presión reducida y el residuo aceitoso grueso resultante se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (20 ml). Las capas se

separararon, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y NaOH (1 M, 2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 5-(6-bromo-3,3-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (260 mg, 0,435 mmol) como una espuma sólida amarilla clara.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 597, 599, t_R = 1,95 min (Método C).

Etapa 4: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-3,3-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 25 ml secado en horno se añadió carbamato de *terc*-butilo (147 mg, 2 *equiv.*, 1,26 mmol), 5-(6-bromo-3,3-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (375 mg, 1 *equiv.*, 628 µmol), 2-(diciclohexilfosfanil)-2',4',6'-tris(isopropil)bifenil (26,9 mg, 0,09 *equiv.*, 56,5 µmol), carbonato de cesio (613 mg, 3 *equiv.*, 1,88 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (4,23 mg, 0,03 *equiv.*, 18,8 µmol). Después, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se añadió 1,4-dioxano

(6,28 ml). La mezcla de reacción se calentó después hasta 100 °C. Después de 60 min y el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (100 % DCM -> 85:15 DCM:MeOH) para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-3,3-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (223 mg, 0,35 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 634,5, t_R = 2,95 min (Método E)

Etapa 5: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-3,3-dimetil-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadió (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-3,3-dimetil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (223 mg, 1 *equiv.*, 352 µmol), oxona (454 mg, 2,1 *equiv.*, 739 µmol), MeOH (3,52 ml) y agua (3,52 ml). Después de 45 min, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con DCM y los extractos orgánicos combinados se concentraron para dar (4'-(2-

(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-3,3-dimetil-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (234 mg, 0,35 mmol) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 666,5, t_R = 1,90 min (Método C).

Etapa 6: 5-(6-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

Un matraz de fondo redondo de 10 ml que contiene (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-3,3-dimetil-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (182 mg, 1 *equiv*, 273 µmol)y ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (43,5 mg, 1 *equiv*, 273 µmol) se evacuó y rellenó con N_2. A continuación, el matraz se cargó con THF (2,73 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A esta solución se suministró *terc*-butóxido de potasio en THF (61,3 mg, 547 µl, 1 M, 2 *equiv*, 547 µmol) gota a gota para dar una solución de color naranja oscura y después marrón. Después de 40 min, se suministraron 1 ml de agua y 2 ml de EtOAc a la mezcla de

reacción, la fase acuosa se separó, se extrajo con EtOAc (4 x 3 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (9:1 DCM:MeOH) para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (77,6 mg, 104 µmol) que se utilizó posteriormente sin purificación adicional.

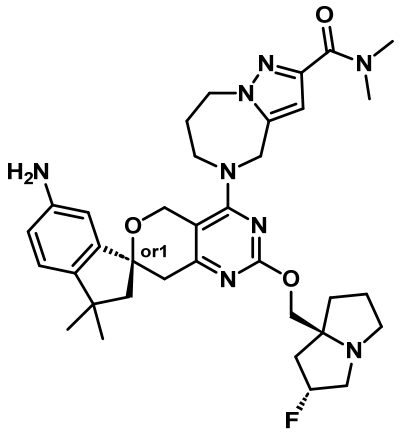
A una solución de (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (70 mg, 1 *equiv*, 94 µmol) en DCM (0,94 ml) se le añadió una solución de HCl (0,23 ml, 2 M, 5 *equiv*, 0,47 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se concentró para dar 5-(6-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (60 mg) como un polvo blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 645,5, t_R = 1,15 min (Método C).

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (d, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,61 (d, 1H), 5,27 – 4,95 (m, 3H), 4,84 – 4,71 (m, 3H), 4,60 (m, 2H), 4,15 – 3,79 (m, 4H), 3,49 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,27 – 3,02 (m, 6H), 2,83 – 2,08 (m, 11H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -173,65 – -175,83 (m).

Ejemplo 75: 5-((*R**)-6-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 131b)



Los diastereómeros de 5-(6-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-

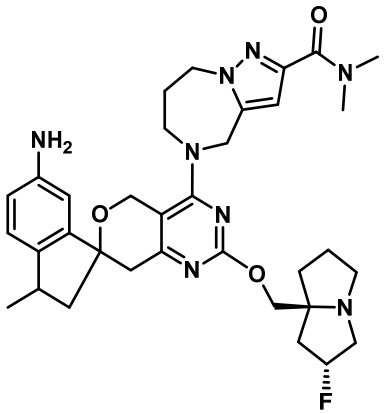
d]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (48 mg) se separaron por SFC quiral mediante el uso de la fase quiral OJ-H 21 mm ID x 250 mm L (fase móvil: 30 % de etanol, 0,25 % de dietilamina en CO_2) para dar el **pico 1**:5-((*S**)-6-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (8,6 mg) y **pico 2**: 5-((*R**)-6-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,3-dimetil-2,3,5',8'-tetrahidroespiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (14,5 mg).

Pico 2: HPLC t_R = 2,19 min (ChiralCel OJ-H 4,6 mm ID x 100 mm L, fase móvil: etanol al 30 %, dietilamina al 0,25 % en CO_2; 2,5 ml/min)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,04 (d, 1H), 6,74 – 6,67 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 5,36 – 5,14 (m, 1H), 4,72 – 4,58 (m, 2H), 4,58 – 4,48 (m, 2H), 4,44 – 4,34 (m, 2H), 4,30 – 4,15 (m, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 2H), 3,90 (d, 1H), 3,54 – 3,43 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,25 – 3,18 (m, 1H), 3,15 – 3,10 (m, 1H), 3,05 (d, 4H), 3,01 – 2,91 (m, 2H), 2,47 – 2,36 (m, 1H), 2,28 – 2,08 (m, 4H), 2,05 – 1,77 (m, 5H), 1,65 (dd, 1H), 1,50 (dd, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 645,5, t_R = 1,25 min (Método C).

Ejemplo 76: 5-(6-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3-metil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 148a)



Etapa 1: 6-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol

A un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en horno se añadió (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (500 mg, 1 *equiv*, 2,44 mmol). El matraz se selló, evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Después se añadió THF (4,89 ml) y la mezcla se enfrió hasta -78 °C. Se añadió una solución de LDA (602 mg, 5,62 ml, 1 M, 2,3 *equiv*, 5,62 mmol) gota a gota, manteniendo una temperatura por

debajo de -74 °C. Después de la adición completa de LDA se formó una solución homogénea de color rojo oscuro y esta solución se agitó a -78 °C durante 30 min. Se disolvió 6-bromo-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (495 mg, 0,9 *equiv.*, 2,20 mmol) en 2 ml de THF y se añadió gota a gota a la solución manteniendo la reacción por debajo de -74 °C. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Luego, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 100 ml de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo que se cargó en un cartucho de sílice biotage de 50 g y se purificó mediante cromatografía en columna (100 % DCM-> 85:15 DCM:EtOAc) para proporcionar 6-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (450 mg, 1,05 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,73 (dd, 1H), 4,65 (dd, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,17 – 3,07 (m, 2H), 2,71 (dd, 1H), 2,66 – 2,60 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,69 (ddd, 1H), 1,33 (d, 3H).

Etapa 2: 6-bromo-4'-cloro-3-metil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

A un matraz de fondo redondo de 50 ml secado en horno que contiene 6-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (450 mg, 1 *equiv*, 995 µmol) en tolueno (1,99 ml) se añadió ácido fosfórico (138 mg, 81,7 µl, 1,2 *equiv*, 1,19 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante 45 min. La solución se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (100 % Hep -> Hep: EtOAC 1:1) para proporcionar una mezcla diastereomérica de 6-bromo-4'-cloro-3-metil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (265 mg, 0,64 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 410, 412, t_R = 4,54 y 4,61 min (Método E).

Etapa 3: 5-(6-bromo-3-metil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

A un matraz que contiene 6-bromo-4'-cloro-3-metil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (265 mg, 1 *equiv*, 644 µmol) y *N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diacepina-2-carboxamida (sal de bis-HCl, 292 mg, 1,6 *equiv*, 1,03 mmol) en etanol (1,29 ml) se añadió DIPEA (166 mg, 224 µl, 2 *equiv*, 1,29 mmol). La mezcla de reacción

se calentó hasta el reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se secó durante 2 días. A este residuo se añadió acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se sonicó durante 5 min. La suspensión resultante se filtró, y el filtrado se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). Después, la mezcla se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para producir 5-(6-bromo-3-metil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (242,8 mg, 0,42 mmol) como una espuma amarilla pálida.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 583,3, 585,3, t_R = 3,35 y 3,48 min (Método E).

Etapa 4: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-3-metil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo seco en horno de 10 ml se añadió carbamato de butilo (243,1 mg, 5 *equiv*, 2,075 mmol),5-(6-bromo-3-metil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (242,2 mg, 1 *equiv*., 415,0 µmol), carbonato de cesio (405,7 mg, 3 *equiv*, 1,245 mmol), acetato de paladio (II) (2,8 mg, 0,03 *equiv*, 12,45 µmol),

y BrettPhos Pd G4 (57,31 mg, 15 *equiv*, 62,26 µmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se selló y se colocó bajo nitrógeno. Se añadió 1,4-dioxano (4,150 ml), y la mezcla de reacción se calentó después hasta 95 °C y se agitó. La reacción se monitoreó durante el curso de 90 min, lo que mostró una conversión completa del material de partida. La reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se inactivó con 10 ml de solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 X 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, con filtro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se cargó en una columna Isco Gold de 24 g y se purificó (100 % DCM - 95:5 DCM:MeOH) para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-3-metil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (190 mg, 0,31 mmol)como espuma amarilla.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 620, t_R = 2,17 y 2,22 min (Método C).

<u>Etapa 5: (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-3-metil-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo</u>

mCPBA (303,7 mg, 70 % en peso, 4 *equiv*, 1,23 mmol) se suministró a un matraz de fondo redondo que contenía (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-3-metil-2'-(metiltio)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (190,9 mg, 1 *equiv*, 308 µmol) en DC (3,08 ml) a 0 °C. Después de la adición de mCPBA, la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se inactivó con 1 ml de tiosulfato de sodio y se agitó durante 10 min. La reacción se diluyó después con 5 ml de DCM y 10 ml de NaOH 1 M. La fase acuosa se separó y se extrajo con 10 ml de DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el solvente al vacío para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-3-metil-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (41 mg, 0,063 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 652,3, t_R = 1,83 min (Método C).

<u>Etapa 6: 5-(6-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3-metil-2,3,5',8'-</u>

tetrahidroespiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida

Un matraz de fondo redondo de 10 ml que contiene (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-3-metil-2'-(metilsulfonil)-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo (40 mg, 1 *equiv*., 61 µmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (9,8 mg, 1 *equiv*, 61 µmol) se evacuó y llenó con N_2. Después, el matraz se cargó con THF (0,61 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A esta solución se suministró *terc*-butóxido de potasio en THF (10 mg, 46 µl, 2 M, 1,5 *equiv*, 92 µmol) gota a gota para dar una solución de color naranja oscura y después marrón. Después de 40 min, se suministraron 1 ml de agua y 2 ml de EtOAc a la mezcla de reacción, la capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (4 × 3 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. Los extractos orgánicos secos se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3-metil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo. Se añadió (4'-(2-(dimetilcarbamoil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-

a][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3-metil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-6-il)carbamato de *terc*-butilo crudo se disolvió en 2 ml de DCM y después 2 ml de HCl 2 M en éter. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. En cuyo punto se formó un sólido y se aisló mediante filtración lo que dio una mezcla diastereomérica de 5-(6-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3-metil-2,3,5',8'-tetrahidrospiro[indeno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (18,1 mg, 28,7 µmol).

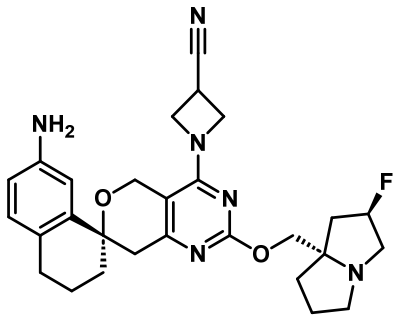
LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 631,5, t_R = 1,22 min (Método C).

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,53 (m, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,23 – 4,90 (m, 2H), 4,78 (m, 2H), 4,58 (m, 3H), 4,21 (m, 2H), 4,03 – 3,75 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,20 – 2,94 (m, 5H), 2,83 – 1,99 (m, 12H), 1,40 (m, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -173,47 – -175,25 (m).

Ejemplo 77: 1-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-

d]pirimidin]-4'-il)azetidina-3-carbonitrilo (Compuesto 188a)



Etapa 1: ((*S*)-4'-(3-carbamoilazetidin-1-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

((*S*)-4'-(3-carbamoilazetidin-1-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó después de la **etapa 1** del **procedimiento general B** mediante el uso de azetidin-3-carbonitrilo para dar ((*S*)-4'-(3-carbamoilazetidin-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (34 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,35 – 5,11 (m, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,58 (d, 1H),

4,32 – 4,10 (m, 4H), 3,95 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 3,13 – 3,03 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,86 – 2,75 (m, 2H), 2,73 – 2,59 (m, 3H), 2,10 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,56 (m, 9H), 1,44 (s, 9H).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 623,5, t_R = 1,48 min (Método B)

Etapa 2: 1-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azetidina-3-carbonitrilo

A una solución agitada de ((*S*)-4'-(3-carbamoilazetidin-1-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (34 mg, 55 µmol) en DCM (1,1 ml) se añadió piridina (18 µl, 0,22 mmol) y anhídrido trifluoroacético (27 µl, 0,19 °C) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C y después se concentró bajo presión reducida hasta obtener un residuo. El residuo se disolvió en MeCN (3,0 ml) y se añadió hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (31 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (12 g de C-18; MeCN 0-

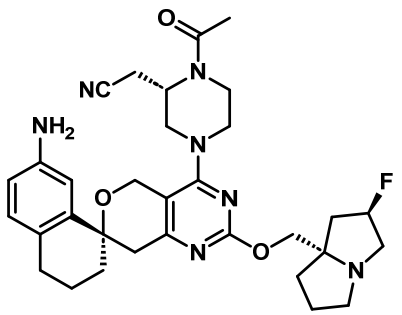
85 %/solución de bicarbonato de amonio 10 mM) para proporcionar 1-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azetidina-3-carbonitrilo (2,1 mg) como un sólido blanquecino.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,92 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 5,38 – 5,13 (m, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,50 – 4,33 (m, 4H), 4,11 (d, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,64 – 3,47 (m, 2H), 3,33 – 3,10 (m, 3H), 3,06 (d, 1H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,87 (d, 1H), 2,82 – 2,61 (m, 2H), 2,34 – 2,06 (m, 3H), 2,02 – 1,79 (m, 6H), 1,78 – 1,60 (m, 2H) (oscurecido con agua)

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$): δ -172,14 – -174,27 (m).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 547,5, t_R = 1,50 min (Método B)

<u>Ejemplo 78: 2-((*S*)-1-acetil-4-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (Compuesto 189a)</u>



Etapa 1: (*S*)-4-((*S*)-7-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de bencilo

(*S*)-4-((*S*)-7-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de bencilo se preparó después de la **etapa 1** del **procedimiento general B** mediante el uso de (*S*)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de bencilo para proporcionar (*S*)-4-((*S*)-7-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (45 mg, 83 %).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 782,5, t_R = 1,91 min (Método B)

Etapa 2: ((*S*)-4'-((*S*)-3-(cianometil)piperazin-1-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Una solución de (*S*)-4-((*S*)-7-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-2-(cianometil)pirazina-1-carboxilato de bencilo (90 mg, 88 %, 0,10 mmol) en MeOH (2,0 ml) se desgasificó y se purgó con argón tres veces. Se añadió $Pd(OH)_2/C$ (71 mg, 20 % en peso, 0,10 mmol) y la mezcla se purgó bajo argón durante 2 min. El hidrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 4 horas, después se filtró a través de celite y el filtrado se concentró hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (12 g C-18; MeCN 0-85 %/ solución de bicarbonato de amonio 10 mM) para proporcionar ((S)-4'-((S)-3-(cianometil)piperazin-1-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)-metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2H-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-7-il)carbamato de terc-butilo como un sólido blanquecino (40 mg).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 648,5, t_R = 1,61 min (Método B)

Etapa 3: 2-((*S*)-1-acetil-4-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)piperazin-2-il)acetonitrilo

TEA (34 µl, 0,25 mmol) y anhídrido acético (5,6 µl, 59 µmol) se añadieron gota a gota en DCM (10 ml) a 0 °C a una solución de ((*S*)-4'-((*S*)-3-(cianometil)piperazin-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (40 mg, 80 % en peso, 49 µmol) en DCM (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ((*S*)-4'-((*S*)-4-acetil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de terc-butilo (35 mg, 31 µmol), que se usó sin purificación adicional.

El material se disolvió en MeCN (1,0 ml) y se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (30 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 30 min y después

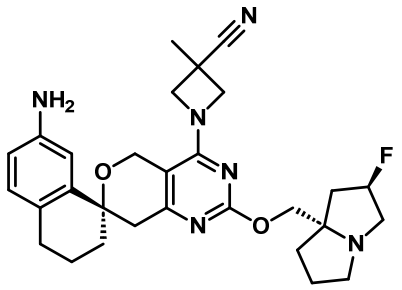
se concentró hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (12 g de C-18; MeCN 0-85 %/solución de bicarbonato de amonio 10 mM) para proporcionar 2-((S)-1-acetil-4-((S)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2H-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-4'-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (4,2 mg) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,73 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,71 (d, 3H), 4,60 – 4,19 (m, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,88 – 3,41 (m, 4H), 3,23 – 3,06 (m, 1H), 3,06 – 2,93 (m, 5H), 2,93 – 2,70 (m, 5H), 2,68 – 2,52 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 2H), 1,99 – 1,87 (m, 3H), 1,87 – 1,76 (m, 4H), 1,76 – 1,52 (m, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -171,56 – -172,63 (m).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 590,4, t_R = 1,30 min (Método B)

Ejemplo 79: 1-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilazetidina-3-carbonitrilo (Compuesto 187a)

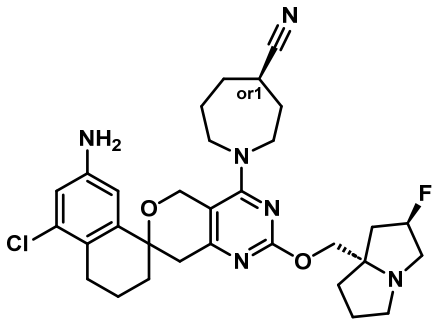


1-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-3-metilazetidina-3-carbonitrilo se preparó siguiendo el **procedimiento general B** mediante el uso de clorhidrato de 3-ciano-3-metilazetidina para proporcionar 1-((*S*)-7-amino-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-3-metilazetidina-3-carbonitrilo (37 mg) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,75 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,36 – 5,13 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,64 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,48 (d, 2H), 4,18 – 4,10 (m, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,14 – 3,02 (m, 2H), 3,02 – 2,94 (m, 1H), 2,91 – 2,77 (m, 2H), 2,66 (d, 1H), 2,62 – 2,54 (m, 2H), 2,11 – 1,98 (m, 2H), 1,97 – 1,92 (m, 1H), 1,92 – 1,67 (m, 7H).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 519,4, t_R = 1,45 min (Método B)

Ejemplo 80: (4*R**)-1-(7-amino-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo (Compuesto 191a)



Etapa 1: 4-(4-Bromo-2-clorofenil)butanal

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación se cargó con 4-bromo-2-cloro-1-yodobenceno (10,0 g, 31,5 mmol), diacetato de paladio (II) (424 mg, 1,89 mmol, 6 mol), hidrato de cloruro de tetrabutilamonio (18,7 g, 63,0 mmol, 2,0 *equiv.*), cloruro de litio (1,34 g, 31,5 mmol, 1,0 *equiv.*) y acetato de litio (5,20 g, 78,8 mmol, 2,5 *equiv.*). El espacio de cabeza del matraz se evacuó y se rellenó con nitrógeno, seguido de la adición de DMF (75,0 ml) y but-3-en-1-ol (3,25 ml, 37,8 mmol, 1,2 *equiv.*). El espacio de cabeza del matraz se evacuó y se rellenó con nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron *al vacío*. El residuo se repartió entre agua (75 ml) y EtOAc (75 ml) y las capas se separaron.

La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (carga: CH_2Cl_2, columna: RediSep Rf Gold 330 g, 200 ml/min, heptano/EtOAc, 0 → 20 % durante 25 min) para proporcionar 4-(4-bromo-2-clorofenil)butanal (4,20 g, 16,1 mmol), como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,78 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 2,75 – 2,69 (m, 2H), 2,49 (td, 2H), 1,99 – 1,90 (m, 2H).

Etapa 2: Ácido 4-(4-bromo-2-clorofenil)butanoico

A una solución de 4-(4-bromo-2-clorofenil)butanal (4,20 g, 16,1 mmol) en una mezcla 2:1 de *t*-BuOH (107 ml) y agua (53,5 ml) a 0 °C bajo agitación vigorosa, se añadieron 2-metil-2-buteno (68,0 ml, 642 mmol, 40 *equiv.*), monohidrato de fosfato de dihidrógeno sódico (22,2 g, 161 mmol, 10 *equiv.*) y clorito sódico (7,26 g, 80,3 mmol, 5,0 *equiv.*) secuencialmente. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 15 min a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo separador que contenía una mezcla 1:1 de agua/salmuera (300 ml) y CH_2Cl_2 (250 ml). Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio,

se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 4-(4-bromo-2-clorofenil)butanoico (4,46 g, 16,1 mmol) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 2,75 (dd, 2H), 2,41 (t, 2H), 1,99 – 1,90 (m, 2H).

Etapa 3: 7-Bromo-5-cloro-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona

A una solución de ácido 4-(4-bromo-2-clorofenil)butanoico (4,46 g, 16,1 mmol) y DMF (124 µl, 1,61 mmol, 0,1 *equiv.*) en CH_2Cl_2 (64,3 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se añadió cloruro de oxalilo (2,72 ml, 32,1 mmol, 2,0 *equiv.*) gota a gota (fuerte liberación de gas observada tras la adición de cloruro de oxalilo). La mezcla resultante se agitó durante 2,0 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (64,3 ml), seguido de la adición de cloruro de aluminio (4,29 g, 32,1 mmol, 2,0 *equiv.*) en una porción. El medio se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en un matraz cónico que contenía una mezcla 1:1 de agua y salmuera (300 ml) enfriada a 0 °C. CH_2Cl_2 (200 ml) se añadió y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice

(carga: CH_2Cl_2, columna: RediSep Rf Gold 220 g, 150 ml/min, heptano/EtOAc, 1 → 40 % durante 25 min) para proporcionar 7-bromo-5-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (3,35 g, 12,9 mmol), como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 2,96 (t, 2H), 2,65 (dd, 2H), 2,20 – 2,12 (m, 2H).

Etapa 4: 7-Bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

A una solución de(4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (0,70 g, 3,4 mmol)en THF (20,0 ml) a -78 °C se añadió LDA (1,0 m en THF/hexanos, 7,9 ml, 7,9 mmol, 2,3 *equiv*.) durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora, seguido de la adición de una solución de 7-bromo-5-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (0,98 g, 3,8 mmol, 1,1 *equiv*.) en THF (10,0 ml) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de HCl (2,0 M en Et_2O, 3,0 ml) a -78 °C y la solución se vertió en una mezcla 1:1 de acetonitrilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) preenfriada a -78 °C. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato

de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 120 g, 30 ml/min, hexano/EtOAc, 20 → 30 %) para proporcionar 7-bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol (0,95 g, 2,0 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 463,1, t_R = 1,84 min, (Método B).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 2,92 – 2,82 (m, 1H), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,10 – 1,93 (m, 3H), 1,74 – 1,64 (m, 1H).

Etapa 5: 7-Bromo-4',5-dicloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

A una solución de 7-bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol (0,85 g, 1,8 mmol) en tolueno (15,0 ml) se le añadió ácido fosfórico (85 % en peso, 0,19 ml, 2,7 mmol, 1,5 *equiv.*) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 8 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). Se añadió EtOAc (300 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos

combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 80 g, 18 ml/min, CH_2Cl_2/hexano, 25 → 45 %) para proporcionar 7-bromo-4',5-dicloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (0,50 g, 1,1 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 445,0, t_R = 2,25 min, (Método B)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,94 – 2,85 (m, 1H), 2,72 – 2,65 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,09 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H).

Etapa 6: (*R**)-1-(7-bromo-5-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo

A una mezcla de clorhidrato de *rel*-(R)-azepano-4-carbonitrilo (**Intermedio 17b**, 216 mg, 1,34 mmol, 2,0 equiv.) y 7-bromo-4',5-dicloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (300 mg, 672 µmol)en DMF (3,0 ml) a temperatura ambiente, se añadió DIPEA (0,35 ml, 2,0 mmol, 3,0 *equiv*). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante2 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa (columna: Sepaflash C-18 20 g; régimen de flujo: 10 ml/min;

95 a 100 % de MeCN/agua (+ bicarbonato de amonio 10 mM)) para dar (*R**)-1-(7-bromo-5-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepan-4-carbonitrilo (250 mg, 0,468 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 533,1, t_R = 2,06 min, (Método B).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 – 7,42 (m, 2H), 4,86 – 4,50 (m, 2H), 3,95 – 3,38 (m, 4H), 3,15 – 2,60 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,27 – 1,69 (m, 9H).

Etapa 7: (*R**)-1-(7-bromo-5-cloro-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo

A una suspensión de (*R**)-1-(7-bromo-5-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepan-4-carbonitrilo (275 mg, 515 µmol), dihidrato de tungstato de sodio (17 mg, 52 µmol, 10 mol %) e hidrogenosulfato de tetrabutilammonio (28 mg, 82 µmol, 16 mol %) en EtOAc (10 ml) se añadió peróxido de hidrógeno (30 % en peso, 368 µl, 3,61 mmol, 7,0 *equiv*.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron

con salmuera (3 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar (*R**)-1-(7-bromo-5-cloro-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepan-4-carbonitrilo (280 mg, 0,50 mmol) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 565,2, t_R = 1,81 min, (Método B).

Etapa 8: (*R**)-1-(7-bromo-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepan-4-carbonitrilo

A una solución de (*R**)-1-(7-bromo-5-cloro-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo (0,28 g, teórico: 0,49 mmol) crudo y (((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (0,39 g, 2,5 mmol, 5,0 *equiv.*) en DMF (9,9 ml) a 0 °C, se añadió LiHMDS (1,0 m en THF, 0,74 ml, 0,74 mmol, 1,5 *equiv.*) gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y

se concentraron hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 12 g, 20 ml/min, CH_2Cl_2/MeOH, 1 → 8 %) para proporcionar (*R**)-1-(7-bromo-5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepan-4-carbonitrilo (70 mg, 0,11 mmol) como un sólido amarillo.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 644,3, t_R = 1,98 min, (Método B).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 – 7,42 (m, 2H), 5,25 (br d, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,92 – 3,75 (m, 1H), 3,71 – 3,42 (m, 3H), 3,29 – 3,19 (m, 2H), 3,19 – 3,08 (m, 1H), 3,06 – 2,76 (m, 6H), 2,75 – 2,64 (m, 1H), 2,28 – 1,98 (m, 8H), 1,98 – 1,72 (m, 7H).

Etapa 9: (5-cloro-4'-((*R**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

A un vial cargado con (*R**)-1-(7-bromo-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo (50 mg, 78 µmol), carbonato de cesio (51 mg, 0,16 mmol, 2,0 *equiv*.) y carbamato de *terc*-butilo (18 mg, 0,16 mmol, 2,0 *equiv*.) se añadió DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente.

El nitrógeno se burbujeó durante 5 min mientras se agitaba la mezcla de reacción. Se añadió BrettPhos-Pd-G4 (11 mg, 12 µmol, 15 mol %) y el nitrógeno se burbujeó durante 5 min mientras se agitaba la mezcla resultante. La aguja de ventilación se retiró y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 5 horas. Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (columna: Sepaflash C-18 20 g; régimen de flujo: 10 ml/min; 80 a 95 % de MeCN/agua (+ bicarbonato de amonio 10 mM)) para dar *terc*-butil (5-cloro-4'-((*R**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)metálicato (15 mg, 22 µmol) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 681,4, t_R = 1,94 min, (Método B).

<u>Etapa 10: (4*R**)-1-(7-amino-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo</u>

A una solución de (5-cloro-4'-((*R**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (12 mg, 18 µmol) en MeCN

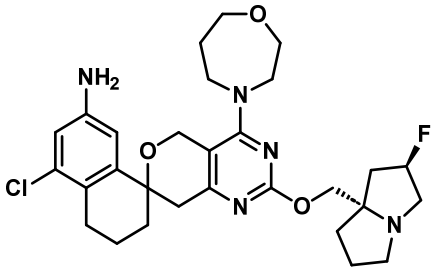
(3,0 ml) a temperatura ambiente, se añadió hidrato de PTSA (17 mg, 88 µmol, 5 *equiv*). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (columna: Sepaflash C-18 20 g; régimen de flujo: 10 ml/min; 60 a 75 % de MeCN/agua (+ bicarbonato de amonio 10 mM)) para dar (4*R**)-1-(7-amino-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepan-4-carbonitrilo (6,0 mg, 10 µmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 581,3, t_R = 4,56 min, (Método I).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,59 (s, 2H), 5,26 (d, 1H), 5,12 (d, 2H), 4,73 (d, 1H), 4,55 – 4,45 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,89 – 3,80 (m, 1H), 3,65 – 3,57 (m, 2H), 3,56 – 3,12 (m, 3H), 3,10 – 3,03 (m, 3H), 3,01 – 2,96 (m, 1H), 2,86 – 2,77 (m, 3H), 2,69 – 2,53 (m, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 2H), 2,02 – 1,89 (m, 5H), 1,88 – 1,71 (m, 7H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -172,04.

Ejemplo 81: 5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (Compuesto 190a)



Etapa 1: 7-Bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

A una solución de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (8,54 g, 41,7 mmol, 1,5 *equiv*.) en THF (206 ml) a -78 °C, se añadió LDA (1,0 m en THF/hexanos, 83,5 ml, 83,5 mmol, 3,0 *equiv*.) gota a gota, mediante embudo de adición (15 min). La velocidad de adición se estableció de manera que la temperatura interna no exceda - 72 °C. La mezcla transparente resultante, que se volvió de color naranja brillante con el tiempo, se agitó a -78 °C durante 1,5 horas, seguido de la adición a lo largo de una solución de 7-bromo-5-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (7,22 g, 27,8 mmol) en THF (103 ml) mediante embudo de adición. La velocidad de adición gota a gota se estableció de manera que la temperatura interna no exceda - 74 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición a gota a gota de HCl (2,0 M en Et_2O, 44,5 ml, 89,0 mmol, 3,2 *equiv*.) a -78 °C, mediante embudo de adición, seguido de la adición

de una mezcla 1:1 de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua (150 ml). La mezcla bifásica se calentó hasta temperatura ambiente y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (carga: CH_2Cl_2, columna: RediSep Rf Gold 220 g, 150 ml/min, heptano/EtOAc, 1 → 40 % durante 27 min) para proporcionar 7-bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (9,96 g, 21,5 mmol), como un sólido amorfo blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 4,83 – 4,72 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 3,30 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 2,88 (ddd, 1H), 2,77 – 2,63 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,11 – 1,94 (m, 3H), 1,70 (ddd, 1H).

Etapa 2: 7-Bromo-4',5-dicloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

A una suspensión de 7-bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol (9,71 g, 20,9 mmol) en tolueno (105 ml) a temperatura ambiente, se añadió ácido fosfórico (1,22 ml, 20,9 mmol, 1,0 *equiv*.). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo y se agitó durante 3

horas, después de lo cual se añadió más ácido fosfórico (608 µl, 10,5 mmol, 0,5 *equiv*.). La mezcla se agitó en reflujo durante 2 horas adicionales. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron *al vacío*. El residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (150 ml) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente. Se observó un precipitado blanco en la interfaz entre las capas orgánica y acuosa. El matraz que contenía la mezcla bifásica se almacenó a -20 °C durante toda la noche, después de lo cual se observó una formación significativa de precipitados. La mezcla bifásica se filtró, los sólidos se transfirieron a un vial y se secaron al vacío a 55 °C durante 3 horas, para producir 7-bromo-4',5-dicloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (4,68 g, 10,5 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 444,9, t_R = 2,62 min, (Método C).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,77 (app dt, J = 17,5, 4,6 Hz, 1H), 2,68 – 2,57 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,00 – 1,68 (m, 4H).

<u>Etapa 3: 7-bromo-5-cloro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]</u>

A una solución de 7-bromo-4',5-dicloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (1,00 g, 2,24 mmol) y clorhidrato de 1,4-oxazepano (771 mg, 5,60 mmol, 2,5 *equiv*.) en 1,4-dioxano (11,0 ml) a temperatura ambiente, se añadió DIPEA (2,73 ml, 15,7 mmol, 7,0 *equiv*.) lentamente. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 5 horas. Se añadió DMF (4,0 ml) después de 10 min para ayudar a obtener una solución transparente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron *al vacío*. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (carga: CH_2Cl_2 columna: RediSep Rf Gold 80 g, 60 ml/min, heptano/EtOAc, 2 → 50 % durante 25 min) para proporcionar 7-bromo-5-cloro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (1,07 g, 2,09 mmol) como un sólido.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 510,0, t_R = 2,10 min, (Método C).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,88 – 3,83 (m, 2H), 3,83 – 3,59 (m, 6H), 3,02 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 2,84 (app dt, 1H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 2H), 2,03 – 1,93 (m, 2H), 1,90 (app t, 1H), 1,86 – 1,74 (m, 1H).

Etapa 4: (5-cloro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Un vial se cargó con 7-bromo-5-cloro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (820 mg, 1,61 mmol), carbamato de *terc*-butilo (207 mg, 1,77 mmol, 1,1 *equiv*), BrettPhos-Pd-G4 (222 mg, 241 µmol, 15 mol %) y carbonato de cesio (549 mg, 1,69 mmol, 1,05 *equiv*). El espacio de cabeza del vial se evacuó y se rellenó con nitrógeno, seguido de la adición de 1,4-dioxano (16,1 ml, desgasificado antes de la adición mediante pulverización con nitrógeno durante 30 min). La mezcla resultante se desgasificó adicionalmente mediante evacuación del espacio de cabeza del vial y relleno de la misma con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se filtraron a través de un filtro de jeringa. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (carga: CH_2Cl_2, columna: RediSep Rf Gold 80 g, 60 ml/min, heptano/EtOAc, 1 → 45 % durante 30 min) para proporcionar (5-cloro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (793 mg, 1,45 mmol) como un sólido.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 547,3, t_R = 2,02 min, (Método C).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (br s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,36 (br s, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 3,88 – 3,81 (m, 2H), 3,80 – 3,60 (m, 6H), 3,06 (d, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,84 (dt, 1H), 2,72 (ddd, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,11 – 1,86 (m, 5H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 5: (5-cloro-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

A una suspensión de (5-cloro-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (923 mg, 1,69 mmol) en THF (7,0 ml), metanol (9,0 ml) y agua (6,0 ml) a temperatura ambiente, se añadió una porción de oxona (45 % en peso, 9,22 g, 6,75 mmol, 4,0 *equiv.*). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en un embudo separador cargado con agua (150 ml) y CH_2Cl_2 (150 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar (5-cloro-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-

d]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (932 mg, 1,61 mmol) que se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 579,3, t_R = 2,17 min, (Método C).

Etapa 6: (5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

A un vial cargado con (5-cloro-2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo crudo (932 mg, teórico: 1,61 mmol) y (((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (769 mg, 4,83 mmol, 3,0 *equiv*.) se añadió DMF (16,1 ml). La solución resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota LiHMDS (1,0 m en THF, 3,22 ml, 3,22 mmol, 2,0 *equiv*.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se eliminó el baño de hielo/agua. La mezcla de reacción se agitó durante otras 2,5 horas. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de una mezcla 1:1 de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua (12 ml) y la mezcla bifásica se vertió en un embudo separador cargado con una mezcla 1:1 de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio/agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la fase

acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (carga: CH_2Cl_2, columna: RediSep Rf Gold 80 g, 60 ml/min, CH_2Cl_2/[CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH, 75:22,5:2,5], 0 → 40 % durante 30 min) para proporcionar (5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (841 mg, 1,28 mmol), como un sólido.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 658,3, t_R = 1,57 min, (Método C).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (br s, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 6,43 – 6,34 (m, 1H), 5,25 (br d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,83 (t, 2H), 3,76 – 3,69 (m, 4H), 3,69 – 3,62 (m, 2H), 3,27 – 3,05 (m, 3H), 3,04 – 2,97 (m, 2H), 2,97 – 2,91 (m, 1H), 2,87 – 2,78 (m, 1H), 2,77 – 2,67 (m, 1H), 2,32 – 1,85 (m, 10H), 1,85 – 1,71 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 7: 5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina

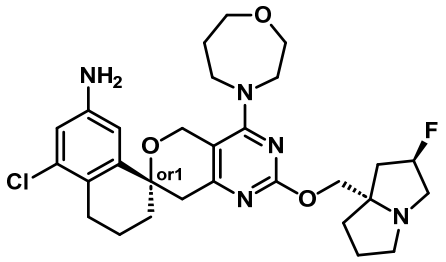
A una solución de (5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (841 mg, 1,28 mmol) en CH_2Cl_2 (12,8 ml) a 0 °C, se añadió HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 6,39 ml, 25,6 mmol, 20 *equiv*.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y los volátiles se retiraron *al vacío.* Una porción del crudo (75 mg) se purificó por cromatografía HPLC preparativa aquiral (carga: agua (3,0 ml); columna: XSelect® CSH™ Prep C18 5 µm OBD™ 19x150 mm; fase móvil: agua 0,1 % FA / MeCN 0,1 % FA; flujo: 18,9 ml/min; gradiente: 5 → 15 % durante 1 min; después 15 → 35 % durante 20 min) para proporcionar 5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (45 mg, 1,28 mmol).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 558,3, t_R = 1,81 min, 3 min método FA.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,69 (d, 1H), 6,68 – 6,64 (m, 1H), 5,25 (br d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,85 – 3,79 (m, 2H), 3,78 – 3,69 (m, 4H), 3,69 – 3,62 (m, 2H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 3,20 – 3,10 (m, 1H), 3,10 – 3,02 (m, 1H), 3,01 – 2,92 (m, 2H), 2,78 (dt, 1H), 2,68 (ddd, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 3H), 2,09 – 1,68 (m, 11H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -173,14.

Ejemplo 82: (*S**)-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (Compuesto 190b)



Los diastereómeros de 5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-amina se separaron por cromatografía preparativa de SFC quiral (columna: ChiralPak AS-H 20 x 250 mm; fase móvil: 40 % etanol + 0,25 % de dietilamina en CO_2, régimen de flujo: 70 ml/min; contrapresión: 100 bar; muestra: 711 mg disueltos en 70 ml de metanol + 500 µl de dietilamina; inyección: 1,5 ml; detección: 220 nm) para proporcionar (*S**)-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-amina (**pico 1**, 254 mg) y (*R**)-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-

fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-amina (**pico 2**; 258 mg). Ambas fracciones obtenidas se purificaron adicionalmente mediante cromatografía HPLC preparativa aquiral (carga: DMSO (3,0 ml); columna: XSelect® CSH™ Prep C18 5 µm OBD™ 19x150 mm; fase móvil: agua 0,1 % de FA / MeCN 0,1 % de FA; régimen de flujo: 18,9 ml/min; gradiente: 5 → 15 % durante 1 min y después 15 → 35 % durante 20 min) para dar (*S**)-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-amina (**pico 1**, 163 mg, 292 µmol) y (*R**)-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-7-amina (**pico 2**; 170 mg, 305 µmol, pureza del 95 %).

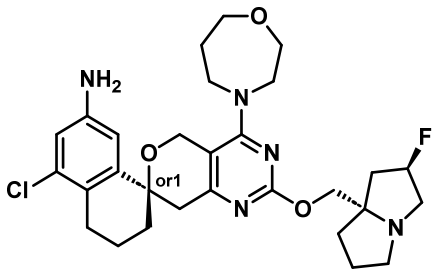
Pico 1: LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 558,3, t_R = 1,25 min, 3 min método FA.

SFC Analítica, (ESI) [M+H]+ = 558,3, t_R = 2,04 min, columna: ChiralPak AS-H 4,6 x 100 mm; fase móvil: etanol al 20 % + dietilamina al 0,25 % en CO_2; régimen de flujo: 2,5 ml/min; contrapresión: 140 bar; temperatura: 40 °C; muestra: 1,0 mg/ml; inyección: 2 µl; detección: 220 nm y 254 nm.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 6,60 (br s, 2H), 5,48 (d, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,37 – 4,13 (m, 1H), 3,77 – 3,52 (m, 12H), 3,21 – 3,08 (m, 1H), 2,91 – 2,78 (m, 2H), 2,68 – 2,52 (m, 2H), 2,43 – 2,26 (m, 2H), 2,22 – 2,13 (m, 1H), 2,12 – 1,74 (m, 9H), 1,73 – 1,60 (m, 1H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -172,72.

Ejemplo 83: (*R**)-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (Compuesto 190c)



(*R**)-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (258 mg) se obtuvo del **ejemplo 82**, como el **pico 2**: cromatografía HPLC preparativa aquiral (carga: DMSO (3,0 ml); columna: Prep CSH™ XSelect® C18 5 µm OBD™ 19x150 mm; fase móvil agua 0,1 % FA / MeCN 0,1 % FA; régimen de flujo: 18,9 ml/min; gradiente: 5 → 15 % durante 1 min después 15 → 35 % durante 20 min).

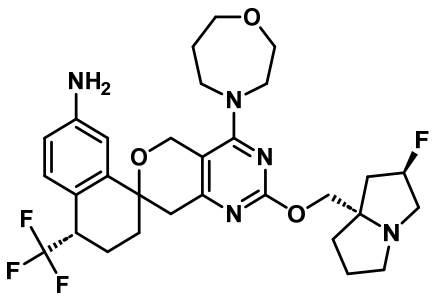
Pico 2: LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 558,3, t_R = 1,24 min, 3 min método FA.

SFC analítica, (ESI) [M+H]+ = 558,2, t_R = 2,85 min, columna: ChiralPak AS-H 4,6 x 100 mm; fase móvil: etanol al 20 % + dietilamina al 0,25 % en CO_2; régimen de flujo: 2,5 ml/min; contrapresión: 140 bar; temperatura: 40 °C; muestra: 1,0 mg/ml; inyección: 2 µl; detección: 220 nm y 254 nm.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,60 (br s, 2H), 5,47 (d, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,80 – 3,23 (m, 12H), 3,22 – 3,08 (m, 1H), 2,91 – 2,78 (m, 2H), 2,68 – 2,53 (m, 2H), 2,44 – 2,26 (m, 2H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 2,14 – 1,73 (m, 9H), 1,74 – 1,61 (m, 1H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -172,72.

Ejemplo 84: (4*S*)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-4-(trifluorometil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (Compuesto 193a)



Etapa 1: 4-(4-bromofenil)-5,5-difluoropent-4-enoato de metilo

A un recipiente de purga de nitrógeno que contiene metil-4-(4-bromofenil)-4-oxobutanoato (16 g, 59 mmol) y 2,2-difluoro-2-(tris(dimetilamino)fosfonio)acetato (15 g, 59 mmol) se añadió tolueno anhidro (120 ml) y DMA (40,0 ml). La mezcla se agitó después a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se trató con EtOAc y agua. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El crudo se sometió a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (220 g de sílice; EtOAc/heptanos al 0-30 %) para proporcionar 4-(4-bromofenil)-5,5-difluoropent-4-enoato de etilo (10 g, 56 %).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 – 7,46 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,77 – 2,66 (m, 2H), 2,35 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -89,37 – -89,70 (m).

Etapa 2: 7-bromo-4-(trifluorometil)-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona

A un recipiente de purga de nitrógeno que contiene 4-(4-bromofenil)-5,5-difluoropent-4-enoato de metilo (6,0 g, 20 mmol) se añadió tolueno anhidro (55 ml) y DMA (18 ml). Después, la mezcla se calentó a 100 °C seguido de la adición de una solución de THF de fluoruro de

tetrabutilamonio (59 ml, 1 M, 59 mmol). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se trató con agua (60 ml) y EtOAc (60 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo se usó sin purificación adicional.

Una solución de metil 4-(4-bromofenil)-5,5,5-trifluoropentanoato (13,4 g, 41,2 mmol) en THF (51 ml) se trató con agua (102 ml) y después hidróxido de litio monohidratado (6,05 g, 144 mmol). La mezcla se calentó entonces a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml/g) y se extrajo con Et_2O (2 x 10 ml/g). La solución acuosa se trató con HCl concentrado hasta pH = 3. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml/g). Las fases combinadas de DCM se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

Se añadió cloruro de oxalilo (9,37 ml, 107 mmol) lentamente a una solución de ácido crudo 4-(4-bromofenil)-5,5,5-trifluoropentanoico (11,1 g, 35,7 mmol)) y DMF (276 µl, 3,57 mmol) en DCM (100 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se concentró, y el residuo resultante se disolvió en DCM (100 ml) y se trató con cloruro de aluminio (14,3 g, 107 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla durante 3 horas, la

mezcla se vertió lentamente sobre agua congelada (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 80 ml). Las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (330 g de sílice; EtOAc/heptanos al 0-30 %) para proporcionar 7-bromo-4-(trifluorometil)-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (4,39 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 3,69 – 3,56 (m, 1H), 2,96 – 2,82 (m, 1H), 2,73 – 2,63 (m, 1H), 2,57 – 2,47 (m, 1H), 2,44 – 2,29 (m, 1H).

Los enantiómeros de 7-bromo-4-(trifluorometil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona (4,2 g) se purificaron por SFC quiral (columna: Chiralpak IG-N 21 x 250 mm, 5 µm; número de pieza 87445; fase móvil: fase A para CO_2, y fase B para MeOH (0,25 % de DEA), elución isocrática: B en A a partir del 30 % del régimen de flujo: 50 ml/min, detector: PDA, temperatura de la columna: 40 °C, contrapresión: 120 bar) para proporcionar (*R*)-7-bromo-4-(trifluorometil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona (**pico 1**, 1,404 g, 4,79 mmol) y (*S*)-7-bromo-4-(trifluorometil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2*H*)-ona (**pico 2**, 1,80 g, 6,14 mmol).

(*R*)-7-bromo-4-(trifluorometil)-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona; **pico 1**: t_R = 3,28 min.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 3,70 – 3,56 (m, 1H), 2,88 (ddd, 1H), 2,73 – 2,63 (m, 1H), 2,57 – 2,46 (m, 1H), 2,44 – 2,29 (m, 1H).

^{9}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -67,38.

(*S*)-7-bromo-4-(trifluorometil)-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona; **pico 2**: t_R = 3,89 min.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,68 – 3,54 (m, 1H), 2,88 (ddd, *J* = 19,1, 13,7, 5,6 Hz, 1H), 2,73 – 2,63 (m, 1H), 2,58 – 2,45 (m, 1H), 2,44 – 2,29 (m,1H).

^{9}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -67,38.

Etapa 3: (4-metil-2-(metiltio)-6-(1,4-oxazepan-4-il)pirimidin-5-il)metanol

A un vial de 40 ml se combinó 1,4-oxazepano, HCl (740 mg, 1,1 *equiv.*, 5,38 mmol), (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (1000 mg, 1 *equiv.*, 4,89 mmol), MeCN (12,2 ml) y DIPEA (1,90 g, 2,55 ml, 3 *equiv.*, 14,7 mmol) para producir una solución transparente. La reacción se calentó a 65 °C durante 16 horas. En este punto, la reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y se extrajo 5 veces con EtOAc (5 x 30 ml). La capa orgánica se concentró para producir (4-metil-2-(metiltio)-6-(1,4-oxazepan-4-il)pirimidin-5-il)metanol como un aceite tostado que se usó directamente en la siguiente etapa (1,7 g, 6,3 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,58 (d, 2H), 3,92 – 3,83 (m, 6H), 3,81 – 3,75 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,10 – 2,02 (m, 2H)

Etapa 4: 4-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1,4-oxazepano

A un vial de 20 ml se combinó (4-metil-2-(metiltio)-6-(1,4-oxazepan-4-il)pirimidin-5-il)metanol (500 mg, 1 *equiv.*, 1,86 mmol), DCM (6,2 ml), imidazol (253 mg, 2 *equiv.*, 3,71 mmol), DMAP (22,7 mg, 0,1 *equiv.*, 186 µmol) y *terc*-butildimetilclorosilano (308 mg, 340 µl, 1,1 *equiv.*, 2,04 mmol). La suspensión se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo 3 veces con DCM (10 ml). Los compuestos orgánicos combinados se concentraron y purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20 % en heptano) para producir 4-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1,4-oxazepano (500 mg, 1,30 mmol) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,48 (s, 2H), 3,89 – 3,74 (m, 8H), 2,47 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,07 – 1,99 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,12 (s, 6H)

Etapa 5: 4-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metil-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-1,4-oxazepano

A un vial de 4 ml se combinó 4-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1,4-oxazepano (500 mg, 1 *equiv.*, 1,30 mmol), DCM (6,52 ml) y mCPBA (730 mg, 77 % en peso, 2,5 *equiv.*, 3,26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado 3:1:tiosulfato de sodio saturado (5 ml) y se extrajo cuatro veces con DCM (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para producir 4-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metil-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-1,4-oxazepano (500 mg, 1,20 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,48 (s, 2H), 3,89 – 3,81 (m, 6H), 3,79 – 3,74 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,06 – 1,99 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,12 (s, 6H)

Etapa 6: 4-(5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepano

4-(5-(((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metil-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-1,4-oxazepano (500 mg, 1 *equiv.*, 1,20 mmol) y ((2*S*,3a*R*)-2-fluorohexahidropentalen-3a(1*H*)-il)metanol (190 mg, 1 *equiv.*, 1,20 mmol) se obtuvieron como azeótropos con tolueno dos veces para eliminar el agua traza. La mezcla resultante se disolvió en THF (6,0 ml) y se enfrió hasta

0 °C. Después, se añadió *terc*-pentóxido de sodio (159 mg, 1,44 ml, 1 M, 1,2 *equiv.*, 1,44 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. En este punto, la mezcla de reacción se inactivó con HCl (4 M de dioxano) (52,6 mg, 361 µl, 4 M, 1,2 *equiv.*, 1,44 mmol), se lavó con bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron por columna de sílice (MeOH al 10 % en DCM) para producir 4-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepano (500 mg, 1,01 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 495,6, t_R = 1,40 min (Método M)

<u>Etapa 7: (2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-6-(1,4-oxazepan-4-il)pirimidin-5-il)metanol</u>

4-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepano (450 mg, 1 *equiv.*, 910 µmol) se añadió en MeOH (4,55 ml) y HCl (199 mg, 455 µl, 12 M, 6 *equiv.*, 5,46 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró para eliminar MeOH, se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio y

se extrajo con DCM:IPA 3:1. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y suspendieron en EtOAc, el filtrado se concentró y se purificó después en una cromatografía en gel de sílice (20 % de MeOH en DCM) para producir (2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-6-(1,4-oxazepan-4-il)pirimidin-5-il)metanol (140 mg, 368 µmol) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 381,4, t_R = 0,68 min (Método M)

Etapa 8: (4*S*)-7-bromo-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-4-(trifluorometil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

A un matraz de fondo redondo secado en horno que contiene (2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4-metil-6-(1,4-oxazepan-4-il)pirimidin-5-il)metanol (740 mg, 1,95 mmol) se añadió THF (40 ml). La mezcla se enfrió hasta -78 °C seguido de la adición de LDA (4,3 ml, 1 M, 4,3 mmol) en THF/hexanos gota a gota. Después de 15 min, se añadió THF adicional (5 ml). La solución se agitó a -78 °C durante 1 hora. (*S*)-7-bromo-4-(trifluorometil)-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (500 mg, 1,71 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La solución se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió inmediatamente en una solución congelada de

cloruro de amonio (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (12 g de sílice; 0-20 % (2,5 % de NH_4OH y 20 % de MeOH en DCM)/DCM) para proporcionar un sólido blanquecino. Se añadió ácido fosfórico (210 µl, 85 % en peso, 3,42 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se decantó y se trituró con tolueno. El sólido restante se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se sonicó hasta que se disolvieron todos los sólidos. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar (4*S*)-7-bromo-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-4-(trifluorometil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (571,9 mg) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 5,35 – 5,09 (m, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,09 – 4,04 (m, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 3,88 – 3,58 (m, 8H), 3,56 – 3,43 (m, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 2H), 3,19 – 3,04 (m, 1H), 3,04 – 2,86 (m, 3H), 2,42 – 2,05 (m, 6H), 2,04 – 1,73 (m, 6H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -67,82, -67,96, -173,17.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 655,1, t_R = 2,43 min (Método E)

Etapa 9: ((4*S*)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-4-(trifluorometil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Una suspensión de carbamato de *terc*-butilo (378,2 mg, 3,228 mmol), (4*S*)-7-bromo-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-4-(trifluorometil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (571,9 mg, 872,4 µmol), carbonato de cesio (1,22 g, 3,75 mmol), y BrettPhos-G4 (81,5 mg, 87,2 µmol) en 1,4-dioxano (8,4 ml) se desgasificó durante 5 min. La mezcla se calentó a 85 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró y después se redisolvió con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para proporcionar un aceite marrón. El crudo se sometió a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (0-20 % (2,5 % NH_4OH y 20 % de MeOH en DCM)/DCM) para proporcionar ((4*S*)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-4-(trifluorometil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H* -espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (422,7 mg) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,33 – 5,15 (m, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,88 – 3,78 (m, 2H), 3,78 – 3,69 (m, 4H), 3,67 – 3,59 (m, 2H), 3,59 – 3,42 (m, 1H), 3,27 – 3,04 (m, 3H), 3,04 – 2,89 (m, 3H), 2,39 – 2,30 (m, 1H), 2,30 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,06 (m, 3H), 2,05 – 1,76 (m, 7H), 1,51 – 1,46 (m, 9H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -68,13, -173,15.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 692,6, t_R = 1,47 min (Método C)

Etapa 10: (4*S*)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-4-(trifluorometil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina

A una solución de ((4*S*)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-4-(trifluorometil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (422,7 mg, 611,0 mmol) en DCM (6,1 ml) a 0 °C, se añadió HCl (3,055 ml, 4 M, 12,22 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró y el crudo se filtró con DCM y después Et_2O para proporcionar (4*S*)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-4-(trifluorometil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-

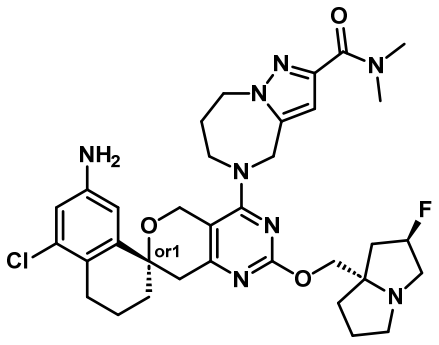
espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-amina (146,3 mg) como una sal de HCl sólida blanca.

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ 7,68 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 5,69 – 5,51 (m, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,79 (d, 2H), 4,72 (d, 1H), 4,11 – 3,81 (m, 11H), 3,82 – 3,72 (m, 1H), 3,51 – 3,40 (m, 1H), 3,14 (d, 1H), 3,05 (d, 1H), 2,80 – 2,55 (m, 2H), 2,50 – 2,29 (m, 4H), 2,30 – 2,14 (m, 4H), 2,09 – 1,98 (m, 2H).

^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -69,16, -174,26.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 592,5, t_R = 1,21 min (Método C)

Ejemplo 85: 5-((*S**)-7-amino-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 171b)



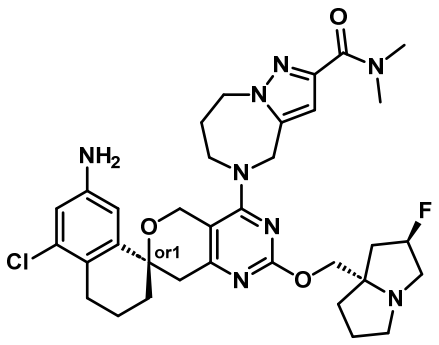
Los diastereómeros de 5-(7-amino-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (1,08 g, 1,62 mmol) se purificaron por SFC quiral (ChiralPak AS-H 20 x 250 mm (Fase móvil: 45 % de etanol, 0,25 % de dietilamina en CO_2; contrapresión = 100 bar) para dar 5-((*S**)-7-amino-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 1**, 325 mg, 489 µmol) y 5-((*R**)-7-amino-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (**pico 2**, 338 mg, 508 µmol).

Pico 1: LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 665,3, t_R = 1,82 min (ChiralPak AS-H 20 x 250 mm; fase móvil: etanol al 30 %, dietilamina al 0,25 % en CO_2; contrapresión = 140 bar)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,61 – 6,57 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,37 – 5,02 (m, 3H), 4,78 (d, 1H), 4,75 – 4,65 (m, 2H), 4,54 (d, 1H), 4,49 – 4,39 (m, 2H), 3,97 – 3,75 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,13 – 3,03 (m, 2H), 3,00 (s,

1H), 2,93 (s, 3H), 2,88 – 2,76 (m, 3H), 2,68 – 2,51 (m, 2H), 2,14 – 1,61 (m, 12H).

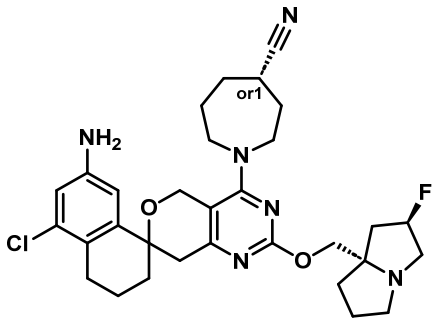
Ejemplo 86: 5-((*R**)-7-amino-5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (Compuesto 171c)



5-((*R**)-7-amino-5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-*N*,*N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepino-2-carboxamida (338 mg, 508 µmol) se obtuvo del **ejemplo 85**, como **pico 2**: LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 665,3, t_R = 2,32 min (ChiralPak AS-H 20 x 250 mm; fase móvil: etanol al 30 %, dietilamina al 0,25 % en CO_2; contrapresión = 140 bar).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,61 – 6,56 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,36 – 5,04 (m, 3H), 4,78 (d, 1H), 4,76 – 4,66 (m, 2H), 4,54 (d, 1H), 4,49 – 4,40 (m, 2H), 3,97 – 3,75 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,14 – 3,03 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,88 – 2,76 (m, 3H), 2,68 – 2,52 (m, 2H), 2,14 – 1,61 (m, 12H).

Ejemplo 87: (*S**)-1-(7-amino-5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepan-4-carbonitrilo (Compuesto 191b)



Etapa 1: 7-Bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

Se añadió LDA (5,42 g, 50,6 ml, 1 M en THF, 2,3 *equiv.*, 50,6 mmol) durante 15 minutos a una solución de -78 °C de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (4,50 g, 1 *equiv*, 22,0 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 hora. Después, se añadió una solución de 7-bromo-5-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-

ona (6,28 g, 1,1 *equiv*., 24,2 mmol) en THF (20 ml) a través de una jeringa durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 2 M en éter a -78 °C seguido de la adición de una mezcla de acetonitrilo y cloruro de amonio saturado. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con hexanos y acetato de etilo (2:1) (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo (10 ml), y se añadieron unas pocas gotas de hexanos. El precipitado se filtró, se lavó con hexanos y se secó para proporcionar 7-bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (7,40 g) como un material amarillo claro.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 465,1, t_R = 1,87 minutos (Método B)

Etapa 2: 7-Bromo-4',5-dicloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

7-bromo-5-cloro-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (3,5 g, 1 *equiv*, 7,5 mmol) en tolueno (45,0 ml) se calentó durante 10 min a 120 °C. Después, se añadió gota a

gota ácido fosfórico (1,3 g, 0,77 ml, 85 % en peso, 1,5 *equiv*, 11 mmol) a la solución calentada. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta la sequedad. Se añadió agua fría helada, y la mezcla resultante se agitó después de lo cual se formó un precipitado. La precipitación adicional se promovió mediante trituración con acetato de etilo (10-15 ml). El precipitado se filtró y se secó para dar 7-bromo-4',5-dicloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (2,60 g) como un sólido blanquecino.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 447,1, t_R = 2,24 minutos (Método B)

Etapa 3: 4'-(bnciloxi)-7-bromo-5-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

Se añadió alcohol bencílico (0,18 g, 0,17 ml, 1,5 *equiv.*, 1,7 mmol) gota a gota durante 10 minutos a una mezcla de hidruro de sodio a 0 °C (90 mg, 60 % en peso, 2 *equiv.*, 2,2 mmol) en THF (11 ml). 7-bromo-4',5-dicloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (0,50 g, 1 *equiv.*, 1,1 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota y se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla resultante se inactivó mediante la adición de un cloruro de

amonio acuoso saturado (15 ml) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con DCM/hexanos al 90 % para dar 4'-(benciloxi)-7-bromo-5-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (300 mg) como un sólido blanquecino.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 517,1, t_R = 2,38 minutos (Método B)

<u>Etapa 4: (4'-(benciloxi)-5-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo</u>

4'-(bencetiloxi)-7-bromo-5-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (400 mg, 1 *equiv.*, 772 µmol), carbonato de cesio (503 mg, 2,0 *equiv.*, 1,54 mmol), carbamato de *terc*-butilo (181 mg, 2,0 *equiv.*, 1,54 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml) se añadieron a un matraz. El nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió BrettPhos Pd G4 (71,1 mg, 0,10 *equiv.*, 77,2 µmol) y el nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla a temperatura ambiente durante otros 5 min. El vial de reacción se sella y calienta bajo nitrógeno a 90 °C

hasta que se consume el material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo y MeOH. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con elución de gradiente de acetato de etilo/hexanos al 20 % a acetato de etilo/hexanos al 45 % para proporcionar (4'-(benciloxi)-5-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (250 mg) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 554,3, t_R = 2,27 minutos (Método B)

Etapa 5: (4'-(benciloxi)-5-cloro-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Peróxido de hidrógeno (315 mg, 284 µl, 30 % en peso, 7 *equiv*, 2,78 mmol) se añadió a una mezcla de (4'-(benciloxi)-5-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (220 mg, 1 *equiv*., 397 µmol), tungstato de sodio dihidratado (13,1 mg, 0,10 *equiv*., 39,7 µmol) y tetra(but-1-il)sulfato de amonio de hidrógeno (21,6 mg, 0,16 *equiv*., 63,5 µmol) en EtOAc (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica

se lavó con salmuera (3 x 15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta la sequedad para dar (4'-(benciloxi)-5-cloro-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M-H]^-$ 584,2, t_R = 2,02 minutos (Método B)

Etapa 6: (4'-(benciloxi)-5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Una solución de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (136 mg, 2,5 *equiv*., 853 µmol) y NaH (40,9 mg, 60 % en peso, 3 *equiv*., 1,02 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después se añadió gota a gota una solución de (4'-(benciloxi)-5-cloro-2'-(metilsulfonil)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 1 *equiv*, 341 µmol) en DMF (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y

después con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar el producto crudo. El residuo crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con 15 % a 20 % de metanol/DCM/NH_4OH (relación 9:91:1) en DCM para proporcionar (4'-(benciloxi)-5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (150 mg) como sólido amarillo.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 665,4, t_R = 2,19 minutos (Método B)

Etapa 7: (5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-hidroxi-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (4'-(benciloxi)-5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (30 mg, 1 *equiv*, 45 µmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (6,3 mg, 10 % en peso, 0,1 *equiv*., 4,5 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó al vacío y después se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 90 minutos. La

mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se enjuagó con metanol para proporcionar (5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-hidroxi-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (20 mg) que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 575,3, t_R = 1,43 minutos (Método B)

Etapa 8: (5-cloro-4'-((*S**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

N,*N*-diisopropiletilamina (13 mg, 18 µl, 2 *equiv*, 0,10 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (28 mg, 1,2 *equiv*, 63 µmol) se añadieron a una solución de (5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-hidroxi-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (30 mg, 1 *equiv*, 52 µmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después se añadieron a temperatura ambiente DIPEA (14 mg, 19 µl, 2,5 equiv., 0,11 mmol) e clorhidrato de (S)-azepano-4-carbonitrilo (17 mg, 2,5 equiv., 0,11 mmol) en DMF (1 ml).

La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto crudo que se purificó por elución por cromatografía de fase inversa con acetonitrilo al 85-98 % en tampón de bicarbonato de amonio 10 mM para dar *terc*-butilo (5-cloro-4'-((*S**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato (15 mg) como un sólido blanquecino.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 681,4, t_R = 1,92 minutos (Método B)

Etapa 9: (*S**)-1-(7-amino-5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo

Se añadió hidrato de ácido 4-metillbencenosulfónico (3,9 mg, 1 *equiv*., 21 µmol) a una solución de (5-cloro-4'-((*S**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (14 mg, 1 *equiv*, 21 µmol) en acetonitrilo (3,0 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía de fase inversa con

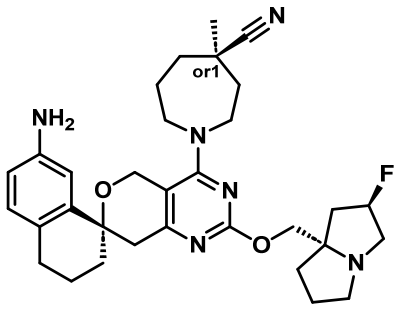
acetonitrilo al 65-75 % (con bicarbonato de amonio 10 mM) en agua para dar (*S**)-1-(7-amino-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo (3,0 mg) como un sólido blanquecino.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 581,4, t_R = 4,55 minutos (Método B)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,59 (s, 2H), 5,26 (d, J = 54,2 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,73 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,57 – 4,45 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,89 – 3,80 (m, 1H), 3,57 (d, J = 31,5 Hz, 4H), 3,03 (d, J = 30,4 Hz, 4H), 2,82 (s, 4H), 2,59 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,08 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,87 – 1,68 (m, 9H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -172,12.

Ejemplo 88: (*R**)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-4-metilazepano-4-carbonitrilo (Compuesto 195a)



Etapa 1: 4-ciano-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo

Una mezcla de 4-cianoazepano-1-carboxilato de bencilo (2000 mg, 1 *equiv.*, 7,74 mmol) en THF (20 ml) se añadió LiHMDS (1,30 g, 7,74 ml, 1 M, 1 *equiv.*, 7,74 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 5 min bajo atmósfera de N_2. Después se añadió MeI (1,65 g, 726 µl, 1,5 *equiv.*, 11,6 mmol) a la mezcla bajo N_2. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 0,5 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio (30 ml) a 0 °C, y después se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml × 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 2/1) para dar 4-ciano-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo (1 g, 4 mmol) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,42 - 7,29 (m, 5H), 5,15 (d, 2H), 4,00 - 3,79 (m, 1H), 3,74 - 3,63 (m, 1H), 3,49

- 3,38 (m, 1H), 3,33 - 3,17 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 4H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,40 (d, 3H).

Los enantiómeros se separaron por SFC (columna: Chiralpak IG-3 50 × 4,6 mm ID, fase móvil de 3 um: fase A para CO_2, y fase B para MeOH (DEA al 0,05 %); elución de gradiente: B en A de régimen de flujo del 5 % al 40 %: 3 ml/min; detector: PDA; temperatura de la columna: 35C; contrapresión: 100 Bar) para producir (*R*)-4-ciano-4-metilazepan-1-carboxilato de *rel*-bencilo (**Pico 1** t_R = 1,440 min, 390 mg, 1,43 mmol) y (*S*)-4-ciano-4-metilzepan-1-carboxilato de *rel*-bencilo (**Pico 2** t_R =1,715 min, 400 mg, 1,47 mmol).

Etapa 2: *rel*-(*R*)-4-metilazepan-4-carbonitrilo

A una solución de (*R*)-4-ciano-4-metilazepan-1-carboxilato de *rel*-bencilo (340 mg, 1 *equiv*., 1,25 mmol) en DCM (3 ml) se añadió gota a gota TMS-I (1,50 g, 1,02 ml, 6 *equiv*., 7,49 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; fase móvil: [agua (TFA)-MeCN]; B %: 0 %-5 %, 8 min) para dar ácido *rel*-(*R*)-4-metilazepano-4-carbonitrilo, TFA (254 mg, 1,01 mmol) como un sólido amarillo.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 138,8, t_R = 0,099 min

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 3,49 - 3,34 (m, 3H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,11 - 1,97 (m, 3H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,47 (s, 3H)

Etapa 3: ((*S*)-4'-((*R**)-4-ciano-4-metilazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

A un vial de 2 cilindros que contenía una barra de agitación y ((*S*)-4'-((1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (80 mg, 0,12 mmol) se añadió *N*,*N*-dimetilformamida seca (0,7 ml). Después se añadieron DIPEA (79 mg, 0,11 ml, 0,61 mmol) y *rel*-(*R*)-4-metilazepano-4-carbonitrilo (25 mg, 0,18 mmol) a la solución. Después de 2 horas, se añadió más *rel*-(*R*)-4-metilazepano-4-carbonitrilo (10 mg, 0,015 mmol) a la reacción. La reacción se calentó después hasta 90 °C durante 12 horas. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa (12 g, C-18 Biotage, 5:95 – 95:5 acetonitrilo en agua) para dar ((*S*)-4'-((*R**)-4-ciano-4-metilazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-

pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (68 mg, 0,10 mmol) como un sólido blanquecino.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 661,1, t_R = 1,86 min (Acquity UPLC, CSH C18, 1,7 µm, 2,1 x 30 mm, fase móvil A: carbonato de amonio 10 mM en agua (v/v); fase móvil B: carbonato de amonio 10 mM en acetonitrilo (v/v); gradiente: H_2O 95 %/MeCN 5 % a MeCN 100 %. Flujo: 0,9 ml/min.)

Etapa 4: (*R**)-1-((*S*)-7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-4-metilazepano-4-carbonitrilo

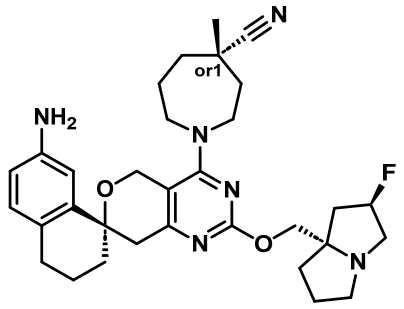
((*S*)-4'-((*R**)-4-ciano-4-metilazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (69 mg, 0,10 mmol) se disolvió en MeCN (2 ml). Después, se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato (99 mg, 0,52 mmol) a la mezcla y la mezcla se calentó a 50 °C. Después de 1 hora la reacción se concentró y después se añadió una mezcla de NH_4OH y MeOH (1:9, 1 ml) al residuo crudo. La solución se concentró y después se purificó mediante cromatografía de fase inversa (13 g, C-18 RediSep 5:95 – 95:5 acetonitrilo en agua tampón de carbonato de amonio 10 mM) para dar (*R**)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-

3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-4-metilazepano-4-carbonitrilo (25 mg, 45 µmol) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ = 561,1, t_R = 1,57 min (Acquity UPLC, CSH C18, 1,7 µm, 2,1 x 30 mm, fase móvil A: carbonato de amonio 10 mM en agua (v/v); fase móvil B: carbonato de amonio 10 mM en acetonitrilo (v/v); gradiente: H_2O 95 %/MeCN 5 % a MeCN 100 %. Flujo: 0,9 ml/min.)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,75 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,51 – 5,04 (m, 1H), 4,90 – 4,71 (m, 3H), 4,52 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,87 – 3,78 (m, 2H), 3,67 – 3,49 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,19 – 2,93 (m, 3H), 2,80 (m, 3H), 2,59 (s, 2H), 2,15 – 1,47 (m, 16H), 1,36 (s, 3H).

Ejemplo 89: (*S**)-1-((*S*)-7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-4-metilazepano-4-carbonitrilo (Compuesto 195b)



Etapa 1: ((*S*)-4'-((*S**)-4-ciano-4-metilazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo

A un vial de 2 cilindros que contenía una barra de agitación y ((*S*)-4'-((1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (80 mg, 0,12 mmol) se añadió *N*,*N*-dimetilformamida seca (0,7 ml). Después se añadieron DIPEA (79 mg, 0,11 ml, 0,61 mmol) y *rel*-(*S*)-4-metilazepano-4-carbonitrilo (sintetizado de manera análoga a la **Etapa 2** del **Ejemplo 88**; **pico 2**, 25 mg, 0,18 mmol) a la solución. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se purificó mediante cromatografía de fase inversa (12 g, C-18 Biotage, 5:95 – 95:5 acetonitrilo en agua) para dar ((*S*)-4'-((*S**)-4-ciano-4-metilazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (70 mg, 0,10 mmol) como un sólido blanquecino.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$= 661,1, t_R = 1,88 min (Acquity UPLC, CSH C18, 1,7 µm, 2,1 x 30 mm, fase móvil A: carbonato de amonio 10 mM en agua (v/v); fase móvil B:

carbonato de amonio 10 mM en acetonitrilo (v/v); gradiente: H_2O 95 %/MeCN 5 % a MeCN 100 %. Flujo: 0,9 ml/min.)

Etapa 2: (*S**)-1-((*S*)-7-Amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-4-metilazepano-4-carbonitrilo

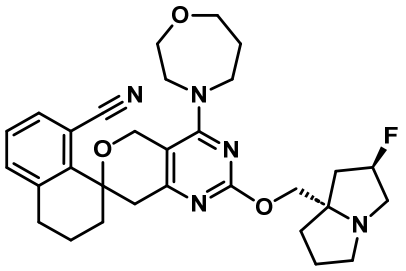
El ((*S*)-4'-((S*)-4-ciano-4-metilazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-7-il)carbamato de *terc*-butilo (70 mg, 0,11 mmol) se disolvió en MeCN (2 ml). Después se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato (62 mg, 0,33 mmol) a la mezcla y la mezcla se calentó hasta 50 °C. Después de 1 hora la reacción se concentró y después se añadió una mezcla de NH_4OH y MeOH (1:9, 1 ml) al residuo crudo. Después, la solución se concentró y se purificó después mediante cromatografía de fase inversa (15,2 g, Santai C-18 5:95 – 95:5 acetonitrilo en tampón de carbonato de amonio 10 mM en agua) para dar (S*)-1-((*S*)-7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)-4-metilazepano-4-carbonitrilo (30,5 mg, 53 µmol) como un sólido blanco.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$= 561,1, t_R = 1,58 min (Acquity UPLC, CSH C18, 1,7 µm, 2,1 x 30 mm, fase móvil A:

carbonato de amonio 10 mM en agua (v/v); fase móvil B: carbonato de amonio 10 mM en acetonitrilo (v/v); gradiente: H_2O 95 %/MeCN 5 % a MeCN 100 %. Flujo: 0,9 ml/min.)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,77 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,90 – 3,77 (m, 2H), 3,65 – 3,34 (m, 3H), 3,14 – 2,97 (m, 3H), 2,82 (m, 3H), 2,67 – 2,52 (m, 2H), 2,19 – 1,47 (m, 16H), 1,35 (s, 3H).

Ejemplo 90: 2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (Compuesto 194a)



Etapa 1: 8-Bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

A una solución en agitación de (4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (1,36 g, 6,66 mmol) en THF (11 ml) se añadió una solución de THF 1 M de LDA (14,2 ml, 14,2 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla resultante se

agitó a -78 °C durante 1 hora. Posteriormente, se añadió gota a gota 8-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (1000 mg, 4,44 mmol) en THF (11 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó después a –78 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó a -78 °C mediante la adición lenta de solución de éter dietílico 2 M de HCl (7 ml, 14 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y la mezcla se concentró para proporcionar un aceite amarillo grueso. El crudo se sometió a cromatografía rápida (80 g de sílice; EtOAc/DCM al 0-100 %) para proporcionar 8-bromo-1-((6-cloro-5-(clorometil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol, que se usó sin purificación adicional.

A una solución de 8-bromo-1-((6-cloro-5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (780 mg, 1,81 mmol) en tolueno (7,3 ml) se añadió ácido fosfórico (124 µl, 85 % en peso, 1,81 mmol) y la mezcla se calentó hasta 85 °C. Después de 2 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo crudo se trató con agua (26 ml) y EtOAc (26 ml), seguido de enjuague adicional con agua (26 ml) y EtOAc (26 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 26 ml) y los compuestos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), y se concentraron hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía rápida (EtOAc/ DCM al 0-15 %) para proporcionar 8-bromo-4'-cloro-

2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (485 mg, 1,18 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,05 – 2,76 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 2,00 – 1,85 (m, 2H), 1,78 – 1,65 (m, 1H).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 411,0, t_R = 2,38 minutos (Método C)

Etapa 2: 8-Bromo-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]

Una mezcla de 8-bromo-4'-cloro-2'-(metiltio)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (200 mg, 486 µmol) y clorhidrato de 1,4-oxazepano (100 mg, 729 µmol) en etanol (1,9 ml) se trató con DIPEA (420 µl, 2,41 mmol) y la mezcla de reacción se calentó al reflujo durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para proporcionar un aceite viscoso. El aceite se disolvió en EtOAc (20 ml) y después se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio (20 ml). La capa orgánica se concentró hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía rápida (MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar 8-bromo-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (198 mg, 0,42 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 3,94 – 3,56 (m, 9H), 2,96 – 2,78 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,29 – 2,18 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 2,02 – 1,85 (m, 3H), 1,83 – 1,72 (m, 1H).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 476,0, t_R = 1,63 minutos (Método C)

Etapa 3: 2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo

Una mezcla de 8-bromo-2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina] (170 mg, 357 µmol) y cianuro de cobre (I) (320 mg, 3,57 mmol) en DMF (7,1 ml) se desgasificó durante 3 min seguido de agitación a 120 °C. Después de 2 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se añadieron agua (10 ml) y NH_4OH (10 ml), seguido de DCM (10 ml). La mezcla se sonicó para disolver el precipitado insoluble. Las fases se separaron y la solución acuosa se lavó con solución de DCM/IPA 5:1 (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite que se purificó mediante cromatografía rápida (4 g de sílice, EtOAc/DCM al 0-20 %) para proporcionar 2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-

3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (184 mg, 0,44 mmol, contiene DCM residual) como un sólido blanquecino.

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 423,2, t_R = 1,54 minutos (Método C)

Etapa 4: 2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo

Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (286 mg, 77 % en peso, 1,28 mmol) a la solución de 2'-(metiltio)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (180 mg, 426 µmol) en DCM (8,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se trató con tiosulfato de sodio acuoso saturado. Después de agitar durante 5 min, se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron para proporcionar 2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (200 mg, 0,44 mmol, contiene DCM residual).

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 455,3, t_R = 1,72 minutos (Método C)

Etapa 5: 2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo

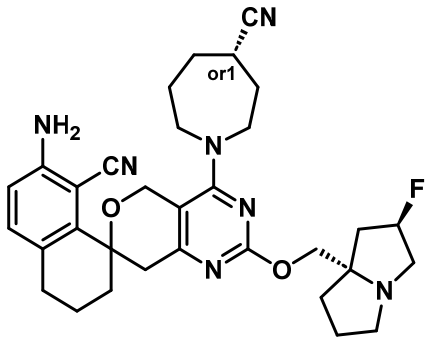
Una mezcla de ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (207,3 mg, 1,302 mmol) y 2'-(metilsulfonil)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (197 mg, 434 µmol) en DMF (8,7 ml) se enfrió a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de bis(trimetilsilil)amida de litio (580 µl, 1,5 M, 870 µmol). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) a 0 °C. La mezcla se trató con EtOAc (10 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía rápida (4 g de sílice, 60:10:10:10, EtOAc/MeOH/EtOAc/H_2O) para proporcionar el producto parcialmente puro. El producto se sometió después a purificación por cromatografía rápida [4 g de sílice, 0-30 % (2,5 % de NH_4OH y 20 % de MeOH en DCM)/DCM] para proporcionar

2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-(1,4-oxazepan-4-il)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (10,5 mg, 20 µmol) como un aceite marrón.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 2H), 5,41 – 5,12 (m, 1H), 4,60 (dd, 1H), 4,28 (dd, 1H), 4,11 (dd, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 1H), 3,92 – 3,52 (m, 9H), 3,29 – 3,16 (m, 2H), 3,18 – 3,03 (m, 2H), 3,01 – 2,90 (m, 1H), 2,88 – 2,70 (m, 1H), 2,43 – 2,09 (m, 5H), 2,07 – 1,66 (m, 8H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -173,08, -173,17.

Ejemplo 91: 7-amino-4'-((*S**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (Compuesto 192a)

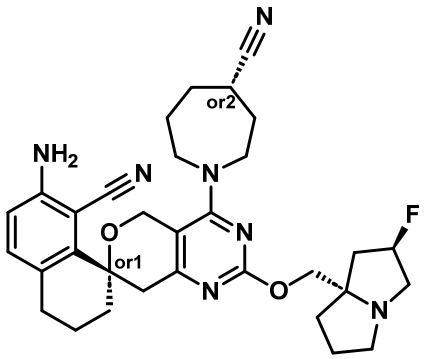


A una solución de 7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-hidroxi-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-

pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (130 mg, 279 µmol) en DMF (5,6 ml) a temperatura ambiente, se añadió DIPEA (97 µl, 0,56 mmol, 2,0 *equiv.*) y benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato (148 mg, 335 µmol, 1,2 *equiv.*) de manera secuencial. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, seguido de la adición secuencial de DIPEA (97 µl, 0,56 mmol, 2,0 *equiv.*) y rel-(S)-azepano-4-carbonitrilo clorhidrato (112 mg, 698 µmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage C18 12 g, 10 ml/min, NH_4HCO_3 al 0,1 % acuoso / MeCN, 10 a 80 %) para dar 7-amino-4'-((*S**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo que se envió directamente para la separación de los estereoisómeros.

LC-MS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 572,4 $[M+1]^+$, t_R = 4,03 min (51 %) y t_R = 4,09 min (44 %) (Método D)

<u>Ejemplo 92: (*S**)-7-amino-4'-((*S**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (Compuesto 192b)</u>



Los diastereómeros de 7-amino-4'-((*S**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo se separaron por cromatografía preparativa de SFC quiral (columna: celulosa-1 (250 x 30 mm, 5 µm); fase móvil: etanol al 50 % + dietilamina al 0,1 % en CO_2, régimen de flujo: 120 ml/min; contrapresión: 100 bar; temperatura del intercambiador de calor: 40 °C; concentración: 10,2 mg/ml; inyección: 2,0 ml) para producir (*S**)-7-amino-4'-((*S**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (**Pico 1**) (27,8 mg, 49,6 µmol) y (*R**)-7-amino-4'-((*S**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (**Pico 2**) (25,4 mg, 44,4 µmol).

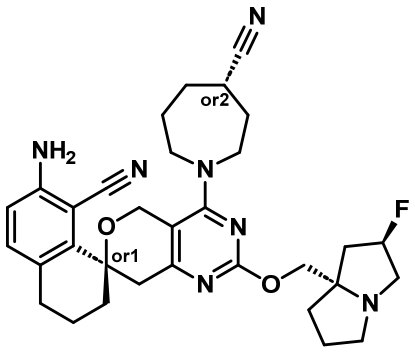
Pico 1:

LC-MS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 572,4, t_R = 1,46 minutos, (Método B)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,04 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,73 (br s, 2H), 5,25 (br d, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,78 – 3,69 (m, 1H), 3,69 – 3,60 (m, 1H), 3,59 – 3,47 (m, 2H), 3,17 – 3,04 (m, 4H), 3,03 – 2,95 (m, 1H), 2,88 – 2,77 (m, 2H), 2,63 – 2,56 (m, 2H), 2,21 – 2,11 (m, 2H), 2,11 – 2,05 (m, 1H), 2,05 – 1,58 (m, 13H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -172,03.

Ejemplo 93: (*R**)-7-amino-4'-((*S**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (Compuesto 192c)



(*R**)-7-amino-4'-((*S**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo se obtuvo a partir

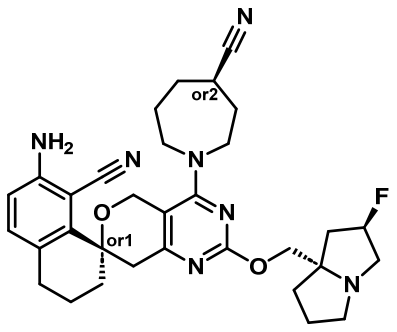
del **ejemplo 92**, como el **Pico 2**: SFC: columna: Celulosa-1 (100 x 4,6 mm); fase móvil: etanol al 50 % + dietilamina al 0,1 % en CO_2; régimen de flujo: 4 ml/min; contrapresión: 100 bar; temperatura: 40 °C; inyección: 14 µl, t_R = 2,76 minutos.

LC-MS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 572,4, t_R = 1,48 minutos, (Método B)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,04 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,73 (br s, 2H), 5,25 (br d, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,75 – 3,64 (m, 2H), 3,62 – 3,52 (m, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,13 – 2,96 (m, 5H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 2,64 – 2,55 (m, 2H), 2,22 – 1,61 (m, 16H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -172,07.

Ejemplo 94: (*S**)-7-Amino-4'-((*R**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (Compuesto 192d)



A una solución de 7-amino-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-4'-hidroxi-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (220 mg, 473 µmol) en DMF (9,5 ml) a temperatura ambiente, se añadió DIPEA (0,17 ml, 0,95 mmol, 2,0 *equiv.*) y benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato (251 mg, 567 µmol, 1,2 *equiv.*) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, seguido de la adición secuencial de DIPEA (0,17 ml, 0,95 mmol, 2,0 *equiv.*) y *rel*-(*R*)-azepano-4-carbonitrilo clorhidrato (190 mg, 1,18 mmol, 2,5 *equiv.*). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió después hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage C18 30 g, 15 ml/min, NH_4HCO_3 acuoso al 0,1 % / MeCN, 10 a 80 %) para dar 7-amino-4'-((*R**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo que se sometió a cromatografía preparativa de SFC quiral para producir (*S**)-7-amino-4'-((*R**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (**Pico 1**) (8,8 mg, 15 µmol) y (*R**)-7-amino-4'-((*R**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-

fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (**Pico 2**) (6,0 mg, 10 µmol)

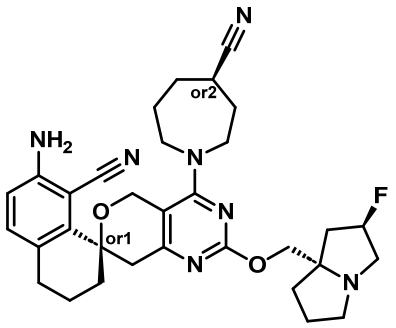
Pico 1: SFC: columna: Celulosa-1 (100 x 4,6 mm); fase móvil: etanol al 50 % + dietilamina al 0,1 % en CO_2; régimen de flujo: 4 ml/min; contrapresión: 100 bar; temperatura: 40 °C; inyección: 14 µl, t_R = 1,71 minutos.

LC-MS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 572,3, t_R = 1,47 minutos, (Método B)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,01 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,70 (br s, 2H), 5,22 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,71 – 3,61 (m, 2H), 3,59 – 3,48 (m, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 1H), 3,10 – 2,91 (m, 5H), 2,85 – 2,74 (m, 2H), 2,61 – 2,53 (m, 2H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 2,11 – 1,57 (m, 15H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -172,03.

Ejemplo 95: (*R**)-7-amino-4'-((*R**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo (Compuesto 192e)



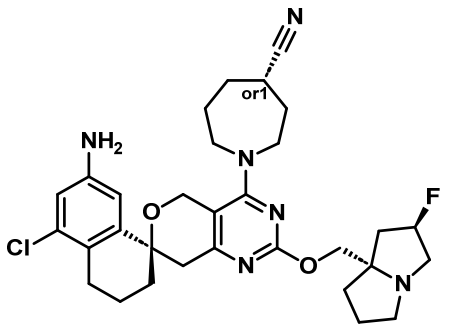
(*R**)-7-amino-4'-((*R**)-4-cianoazepan-1-il)-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-8-carbonitrilo se obtuvo a partir del **ejemplo 94**, como el **Pico 2**: SFC: t_R = 2,36 minutos, celulosa-1 (100 x 4,6 mm); fase móvil: etanol al 50 % + dietilamina al 0,1 % en CO_2; régimen de flujo: 4 ml/min; contrapresión: 100 bar; temperatura: 40 °C; inyección: 14 µl.

LC-MS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 572,3, t_R = 1,47 minutos (Método B)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,01 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,70 (br s, 2H), 5,22 (br d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,75 – 3,66 (m, 1H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 3,57 – 3,44 (m, 2H), 3,15 – 2,92 (m, 5H), 2,85 – 2,74 (m, 2H), 2,66 – 2,50 (m, 2H), 2,18 – 2,03 (m, 3H), 2,02 – 1,86 (m, 4H), 1,85 – 1,57 (m, 9H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -172,06.

Ejemplo 96: (*S**)-1-((*R*)-7-amino-5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo (Compuesto 191c)



Los diastereómeros de (*S**)-1-(7-amino-5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-*d*]pirimidina]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo (25 mg) se separaron por SFC quiral mediante el uso de la columna Lux de 5 µm, celulosa 1, 150 x 21 mm, 9,0 mg/ml, 13,5 mg/inyección (fase móvil: metanol al 50 %, dietilamina al 0,1 %) (*S**)-1-((*R*)-7-amino-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2H-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidina]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo (**Pico 1**) (6,5 mg) y (*S**)-1-((*S*)-7-amino-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2H-espiro[naftaleno-1,7'-

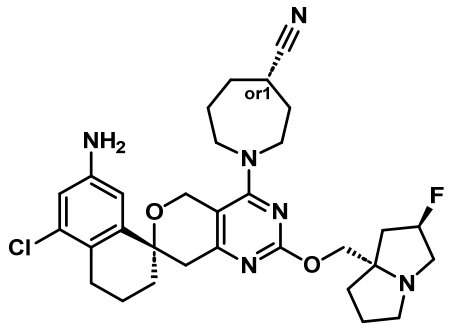
pirano[4,3-d]pirimidina]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo (**Pico 2**) (8,2 mg).

Pico 1: SFC: (Celulosa 1, 100 x 4,6 mm, 5 µm; fase móvil: metanol al 50 %, dietilamina al 0,1 %) t_R = 4,03 minutos

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 581,4, t_R = 4,54 minutos (Método B)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,59 (s, 2H), 5,26 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,99 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,67 – 2,55 (m, 2H), 2,08 (s, 2H), 2,02 – 1,92 (m, 5H), 1,87 – 1,70 (m, 9H).

Ejemplo 97: (*S**)-1-((*S*)-7-amino-5-cloro-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-3,4,5',8'-tetrahidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo (Compuesto 191d)



(*S**)-1-((*S*)-7-amino-5-cloro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-

3,4,5',8'-tetrahidro-2H-espiro[naftaleno-1,7'-pirano[4,3-d]pirimidin]-4'-il)azepano-4-carbonitrilo (8,2 mg) se obtuvo a partir de **Ejemplo 96**, como el **Pico 2**: SFC: (Celulosa 1, 100 x 4,6 mm, 5 µm; fase móvil: metanol al 50 %, dietilamina al 0,1 %) t_R = 6,43 minutos

LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+$ 581,4, t_R = 4,60 minutos (Método B)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,59 (s, 2H), 5,26 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,66 – 3,48 (m, 4H), 3,07 (m, 3H), 2,99 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,09 (d, 2H), 2,04 – 1,91 (m, 5H), 1,87 – 1,67 (m, 9H).

Ejemplo B1. Resonancia de plasmones superficiales

Los métodos en la presente se refieren a instrumentación Cytiva (anteriormente Biacore) y consumibles y son aplicables a otros sistemas basados en SPR. Un chip de estreptavidina o neutravidina de la serie S se acopla a un Biacore 8K. Después, el instrumento se prepara en un tampón de corrida apropiado (por ejemplo, HEPES 20 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 5 mM, TCEP 1 mM, Tween-20 al 0,005 % y DMSO al 2 %) suplementado con GDP 5 µM o GMPPNP para coincidir con el estado de nucleótidos del estado de KRas que se está probando (GDP para KRas en el estado unido a GDP; y GMPPNP para KRas en el estado unido a GTP). Después, se captura KRas biotinilada cargada con el estado de nucleótidos apropiado

(por ejemplo, GDP o GMPPNP) entre 500-2000 RU para proporcionar una señal adecuada para moléculas pequeñas de interés, típicamente en un intervalo de 300-600 Da, así como también para acomodar un intervalo de potencias, cuando sea apropiado. Los sitios de unión a biotina restantes pueden bloquearse con biocitina. Los compuestos se inyectan sobre una superficie de referencia (estreptavidina o neutravidina sola) así como también sobre la superficie activa (KRas capturada con neutravidina o estreptavidina), y todas las curvas se referencian doblemente antes del análisis (específicamente, una sustracción de señales de la celda de flujo de referencia de la celda de flujo activa así como también una sustracción del tampón). Cuando sea apropiado, se aplica una corrección de solvente a todas las curvas para tener en cuenta los efectos diferenciales aparentes del DMSO en las superficies de referencia y activa. Después, los datos se analizan mediante el uso del software de Biacore para ajuste de cinética en caso de poder resolverse, o ajuste mediante un modelo de isoterma Langmuir si no puede resolverse ninguna cinética, para informar una afinidad de unión como constante de disociación, K_D.

Ejemplo B2. Ensayo de intercambio de nucleótidos catalizado por SOS1

KRas G12R y WT: Los compuestos se dispensan previamente mediante el uso de tecnología de transferencia

acústica en una placa de ensayo negra de 384 pocillos de poco volumen. Una respuesta a la dosis de 10 puntos de cada compuesto se realiza con una dosis máxima de 30 µM. KRas WT(1-169) biotinilada o KRas G12R (1-169) cargadas con nucleótido de GDP se mezclan con criptato de estreptavidina-Tb (Cisbio) en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 2 mM y CA680 al 0,005 %) para producir una solución 1,5x. Se añaden 10 µl de la solución de KRas-criptato 1,5x a los pocillos de una placa de ensayo negra de 384 pocillos de poco volumen. La mezcla KRas/compuesto criptato se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente. Se prepara una solución 3x de SOS1 (564-1049) y EDA-GTP-DY-647P1 (Jena Bioscience) en tampón de ensayo. Se añaden 5 µl de la solución de GTP marcado con SOS1 a los pocillos para iniciar la reacción de intercambio de nucleótidos. La concentración final de KRas G12R y SOS1 es 10 nM y 200 nM, respectivamente. La concentración final de KRas WT y SOS1 es de 20 nM y 10 nM, respectivamente. La placa se incuba durante 1 hora, después se lee la fluorescencia resuelta en el tiempo en un lector de placas PHERAstar equipado con un módulo de filtro con excitación = 337 nm y emisión 1 = 620 nm, emisión 2 = 665 nm. La señal de TR-FRET se calcula como la relación de intensidad de fluorescencia [emisión 665 nm]/[emisión 620 nm]. Los valores de IC_{50} se calculan mediante el uso de un ajuste de

la curva de dosis-respuesta sigmoidal de respuesta variable y de cuatro parámetros en PerkinElmer Signals VitroVivo.

KRas G12V [Método 1]: KRas G12V biotinilada (aa 1-169) cargada con nucleótido GDP y estreptavidina-europio (SA-EU, Columbia Biosciences) se preincubaron en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 1 mM, Brij-35 al 0,01 %, BSA 0,3 mg/ml) en hielo durante 30 minutos. SOS1 (aa 546-1049) y EDA-GTP-DY647P1 (Jena Bioscience) se preincubaron por separado en tampón de ensayo en hielo durante 30 min. Después de la preincubación, se añadieron 5 µl de tampón y 5 µl de KRas G12V-SA-Eu a cada pocillo de una placa blanca de 384 pocillos de poco volumen y sin unión. Después se añadieron compuestos a los pocillos respectivos con un dispensador de líquido Tecan D300e. Se preparó una curva de respuesta a la concentración de 10 puntos para cada compuesto con una concentración superior adecuada (1 µM, 10 µM o 300 µM) y se incubó durante 30 min. Se añadieron 5 µl de SOS1-EDA-GTP-D467P1 para iniciar la reacción de intercambio de nucleótidos. La concentración final en el ensayo fue KRas G12V 5 nM, SOS1 50 nM (aa 564-1049). Se dejó que la reacción transcurriera durante 60-90 minutos después de lo cual se leyó la placa en un lector de placas PHERAstar FSX (exc: 337 nm, em 1: 665 nm, em 2: 620 nm). Después de la normalización de los datos sin procesar (relación de la $señal_{665\ nm}$/$Señal_{620\ nm}$) los datos se ajustaron a una curva logística de cuatro parámetros en GraphPad Prism (v9,4,1).

Los resultados se resumen en la **tabla B1**, más abajo:

Tabla B1.

Compuesto núm.	IC_{50} de KRas G12V
101a	++
105a	++
105b	++
105c	+
106a	+
107a	++
108a	++
109a	+
113a	+++

Notas:

(1) "++++": $IC_{50} \leq 100$ nM; "+++": 100 nM < $IC_{50} \leq 1$ µM; "++": 1 µM < $IC_{50} \leq 5$ µM; "+": 5 µM < $IC_{50} \leq 100$ µM

KRas G12V [Método 2]: Los compuestos se dispensaron previamente mediante la manipulación de líquido de eco (acústico, sin contacto) para generar placas listas para el ensayo (ARP). Más precisamente, se preparó una curva de respuesta a la concentración de 10 puntos para cada compuesto con la concentración superior apropiada (1 µM, 10 µM, 100 µM). KRas G12V biotinilada (aa 1-169) cargada con nucleótido GDP y estreptavidina-europio (SA-EU, Columbia Biosciences) se preincubaron en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 1 mM, Brij-35 al 0,01 %, BSA 0,3 mg/ml) en hielo durante 30 minutos. SOS1 (aa 546-1049) y EDA-GTP-DY647P1 (Jena Bioscience) se preincubaron por separado en tampón de

ensayo en hielo durante 30 min. Después de 30 minutos de incubación para los componentes del ensayo, se añadieron 5 µl de tampón y 5 µl de KRas G12V-SA-Eu a cada pocillo de la ARP. Después de otros 30 min, se añadieron 5 µl de SOS1-EDA-GTP-D467P1 para iniciar la reacción de intercambio de nucleótidos. La concentración final en el ensayo fue KRas G12V 5 nM, SOS1 50 nM (aa 564-1049). La reacción continuó durante 60-90 minutos después de lo cual la placa se leyó en un lector de placas. Después de la normalización de los datos sin procesar, los datos se ajustaron a una curva logística de cuatro parámetros. Para algunos compuestos, los datos se recogieron en múltiples sitios, y el valor medio geométrico se presenta en la **tabla B2** más abajo.

Los resultados se resumen en la **tabla B2**, más abajo:

Tabla B2.

Compuesto núm.	**IC_{50} de KRas G12V**
110a	+++
113b*	+++
113c	+++
114a	++++
114b	+++
114c	++++
115a	+
116a	++
116b	++
117a	+
118a	++++
118b	++++

118c	+++
119a	+
119b	++++
120a	+++
120b	++++
121a	+
122a	++
123a	+++
124a	++++
124b	++++
124c	+++
124d	++++
124e	++++
124f	++++
125a	+++
126a	+++
127a	++
128a	++
128b	++
129a	+
130a	++
130b	+
130c	+
131a	+++
131b	+++
132a	++
133a	+++
133b	+++
133c	#
134a	++++
135a	++
136a	+++
136b	+++
137a	++++
137b	++++
137c	++
138a	+++
139a	+++
139b	++
139c	++++
140a	+++

141a	++
142a	+
143a	++
143b	++
144a	++
145a	+++
146a	++++
147a	++
148a	++++
149a	+++
149b	+++
149c	+++
150a	++
151a	++
152a	++++
153a	++++
154a	++++
155a	++++
156a	+
157a	+++
158a	++++
158b	+++
158c	++++
159a	++
160a	++
161a	++++
161b	+++
161c	++++
162a	++++
162b	+++
162c	++++
162d	++++
163a	++++
163b	#
164a	+++
164b	++++
165a	++
165b	++
166a	++
167a	+
168a	++

169a	++++
170a	++++
171a	++++
171b	++++
171c	+++
172a	+++
172b	++++
172c	++
173a	+++
174a	++
175a	+++
176a	++++
176b	++++
176c	++++
176d	+++
176e	++
177a	+++
178a	++++
178b	+++
179a	++++
179b	++++
179d	++
179e	++
179f	+++
180a	+++
180b	++
180c	++++
181a**	#
182a	++
182b	+
182c	++
182d	#
183a	+
184a	+++
184b	++++
184c	++
186a	+++
186b	++
186c	+++
187a	#
188a	++

189a	++
190b	+++
190c	+
191c	#
191d	+++
192a	++++
195a	#
195b	#

Notas:

(1) "++++": $IC_{50} \leq 100$ nM; "+++": 100 nM < $IC_{50} \leq 1$ µM; "++": 1 µM < $IC_{50} \leq$ 5 µM; "+": 5 µM < $IC_{50} \leq 100$ µM

(2) "#" indica que no se pudo determinar un valor de IC_{50} bajo las condiciones del ensayo.

(3) "*": Datos revisados en comparación con las solicitudes provisionales de los Estados Unidos con núm. de serie 63/456.235, 63/515.290, 63/533.346 y 63/535.006.

(4) "**": Datos revisados en comparación con la solicitud provisional de los Estados Unidos con núm. de serie 63/533.346

Ejemplo B3. Ensayo de interacción proteína-proteína (IPP) KRas-cRAF

Los compuestos se dispensan previamente mediante el uso de tecnología de transferencia acústica en una placa de ensayo negra de 384 pocillos de poco volumen. Una curva de dosis-respuesta de 10 puntos de cada compuesto se realiza con una dosis superior de 30 µM. La proteína KRas biotinilada (por ejemplo, KRas G12R (1-169)) se carga con el nucleótido GppNHp (es decir, GMPPNP) y GST-cRAF(1-149) se diluyen a 90 nM y 30 nM, respectivamente, en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 5 mM y CA680 al 0,005 %). Se añaden 5 µl de proteína KRas a los pocillos de una placa de ensayo negra de 384 pocillos de poco volumen. La mezcla KRas-compuesto se incuba durante 30

minutos a temperatura ambiente. Se añaden 5 µl de proteína GST-cRAF a la mezcla KRas-compuesto y se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las soluciones madre 100x de anticuerpo anti-GST marcado con criptato de Tb (anti-GST-Tb) (Cisbio) y estreptavidina-XL655 (Cisbio) se usan para producir una mezcla de detección 3x en un volumen total de 5 µl de tampón de ensayo. La mezcla de detección se añade a los pocillos de ensayo y se incuba durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. La fluorescencia resuelta en el tiempo se lee en un lector de placas PHERAstar equipado con un módulo de filtro con excitación = 337 nm y emisión 1 = 620 nm, emisión 2 = 665 nm. La señal TR-FRET se calcula como la relación de intensidad de fluorescencia [emisión 665 nm]/[excitación 337 nm]. Los valores de IC_{50} se calculan mediante el uso de un ajuste de la curva de dosis-respuesta sigmoidal de respuesta variable y de cuatro parámetros en PerkinElmer Signals VitroVivo.

Ejemplo B4. Ensayo de interacción proteína-proteína (IPP) KRas-cRAF

Los compuestos se dispensan previamente a través de la manipulación de líquido de eco (acústico, sin contacto) para generar placas listas para el ensayo (ARP). Una curva de dosis-respuesta de 10 puntos de cada compuesto se realiza con una dosis superior de 30 µM. La KRas G12V biotinilada (aa 1-169) cargada con nucleótido GMPPNP y estreptavidina-

europio (SA-EU, Columbia Biosciences) se preincuban en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 1 mM, Brij-35 al 0,01 %, BSA 0,3 mg/ml) en hielo durante 30 minutos. Los anticuerpos cRAF(1-149) y anti-GST-APC marcados con GST por separado (Columbia Biosciences) se preincuban en tampón de ensayo en hielo durante 30 minutos. Después de la incubación, se añaden 5 µl de tampón y 5 µl de KRas G12V-SA-Eu a cada pocillo de la ARP. Después de una fase de equilibrio de 30 minutos a temperatura ambiente, se añaden 5 ul de GST-cRAF-anti-GST-APC a cada pocillo. Las concentraciones finales en el ensayo son KRas G12V 10 nM, cRAF 10 nM. Se deja que la reacción continúe durante 60-90 minutos después de lo cual la placa se lee en un lector de placas PHERAstar FSX (exc: 337 nm, em 1: 665 nm, em 2: 620 nm). Después de la normalización de los datos sin procesar (relación de la $señal_{665\ nm}/señal_{620\ nm}$) los datos se ajustan a una curva logística de cuatro parámetros en GraphPad Prism (v9.4.1).

Ejemplo B5. Resonancia de plasmones superficiales (SPR)

La línea tampón Biacore 8K se colocó en 1 l de tampón de inmovilización (HEPES 20 mM pH 7,5 / NaCl 150 mM / $MgCl_2$ 5 mM / TCEP 0,5 mM / P20 al 0,005 % / GDP 500 nM) y se realizaron soluciones de cambio. Se insertó un chip Biacore Serie S SA (Cytiva 29104992) y se realizaron soluciones de cambio 3 veces. La superficie del chip se condicionó mediante la inyección de solución de

acondicionamiento (NaOH 40 mM/NaCl 1 mM) en cuatro pulsos de 30 segundos a 30 ul/min. A estos pulsos les siguieron pulsos de tampón de corrida inyectados durante 30 segundos a 30 ul/min. La normalización se realizó mediante el uso de la solución BiaNormalize (Cytiva 29207950). Se inyectó KRas G12V 1-169 biotinilada 300 nM sobre todas las celdas de flujo activas a un régimen de flujo de 5 ul/min hasta alcanzar una respuesta de 1000 RU. La línea tampón se cambió a tampón de corrida (HEPES 20 mM pH 7,5 / NaCl 150 mM / $MgCl_2$ 5 mM / TCEP 0,5 mM / P20 al 0,005 % / GDP 500 nM / DMSO al 2 %) y se realizaron las soluciones de cambio. Los compuestos se sembraron en una microplaca Greiner de 384 pocillos con fondo en v (Greiner 781280) en dosis-respuesta de 8 puntos con una dilución en escala logarítmica con un volumen final de 2 ul en DMSO. Se rellenaron 98 ul de tampón que no contenía DMSO en todos los pocillos con compuesto (volumen final de 100 ul con DMSO al 2 %). Las correcciones del solvente de DMSO al 1 %, 1,5 %, 2 %, 2,5 % y 3 % se sembraron en una microplaca Greiner de 96 pocillos con fondo en U (Greiner 650201). El método SPR se ejecutó tanto con la celda de flujo como con el compartimiento de muestra a 20 °C con 5 ciclos de inicio de asociación de 30 segundos, y disociación de 30 segundos a un régimen de flujo de 70 ul/min. Se realizó un análisis de cinética de un solo ciclo (SCK) de ocho puntos con un tiempo de asociación de 30 segundos, un tiempo de

disociación de 1600 segundos, un régimen de flujo de 70 ul/min, un período de estabilidad de 1600 s y un lavado con DMSO del 50 % después de la inyección. Las correcciones de solvente se ejecutaron al final del método. Los resultados se analizaron con el software de evaluación Biacore Insights mediante el uso del método de análisis de cinética de ciclo único. Los sensores se ajustaron mediante el uso de un modelo de unión 1:1. Los valores de K_D, como un promedio de múltiples corridas, si corresponde, se presentan en la **tabla B3** con dos figuras importantes.

Tabla B3.

Compuesto núm.	**KRas G12V GDP K_D (nM)**
105b	930
105c	60 000
107a	270
110a	930
113a	380
113b	4700
113c	120
114a	11
114c	5,1
116a	2300
116b	1700
118a	32
118b	20
118c	4300
119a	5900
119b	19
120a	86
120b	68
122a	1200

123a	300
124a	6,0
124b	1,0
124c	150
124d	35
124e	24
124f	32
125a	390
126a	170
128b	1200
131a	190
131b	120
132a	1100
133a	330
133b	160
134a	14
136a	170
136b	350
137a	44
137b	24
137c	540
139a	110
139b	510
139c	51
140a	300
141a	1100
142a	4500
143a	4900
143b	1800
144a	700
145a	330
146a	5,6
148a	55
149a	390
149b	250
149c	190
150a	980
151a	2800
152a	4,6
153a	10
154a	3,4

155a	9,3
156a	1800
158a	1,1
158b	>500
158c	0,066
160a	540
161a	5,1
161b	1900
161c	1,9
162a	9,7
162b	700
162c	45
162d	23
163a	41
164a	>5000
164b	2,1
169a	7,1
170a	10
171a	3,0
171b	1,5
171c	26
172a	96
172b	50
172c	420
173a	360
175a	420
176a	0,75
176b	0,85
176c	0,13
176d	21
176e	29
177a	25
178a	7,1
178b	280
179a	0,83
179b	0,30
179d	>5000
179e	>5000
179f	81
180a	280
180b	>5000

180c	56
181a	>5000
182a	3100
182c	630
183a	2900
184a	72
184b	35
184c	240
185a	8,1
186a	89
186b	1200
186c	110
188a	580
189a	1200
190b	130
190c	>5000
192a	2,5
195a	>5000
195b	>5000
191d	390
191c	>5000

Ejemplo B6. Medición de ERK1/2 celular fosforilada y total

En una placa Revvity CulturPlate-384 de fondo opaco y blanco, se sembraron células SW620 [SW-620] (ATCC CCL-227) o GP2d (Sigma, CB_95090714) a densidades de siembra determinadas previamente de manera que se lograra una confluencia de aproximadamente 80 % en el pocillo al final del ensayo, y se incubaron durante la noche en una incubadora humidificada estándar con 37 °C, 5 % de CO_2. El día después de la siembra, los compuestos se dispensaron en las placas de tratamiento mediante el uso de una impresora de compuestos Tecan D300e en formato DRC de 9 puntos (dilución

1:3), concentración superior 10 micromolar, por triplicado. Después, las placas de tratamiento se regresaron a una incubadora humidificada con 37 °C y 5 % de CO_2 durante 2 horas a menos que se indique de cualquier otra manera. Después del tratamiento con el compuesto, se midieron fosfoERK y ERK total mediante el uso del kit de ensayo para ERK1/2 fosforilada/total Alpha SureFire Ultra Multiplex (Revvity). Todos los medios se retiraron de la(s) placa(s) de tratamiento y las células se lisaron subsecuentemente mediante el uso de tampón de lisis 1X de acuerdo con el protocolo del fabricante. A continuación, se añadió la *mezcla del aceptador* (preparada de acuerdo con el protocolo del fabricante) a cada pocillo de la placa de ensayo y se incubó en un agitador orbital a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la incubación del aceptador, la *mezcla donante* (preparada de acuerdo con el protocolo del fabricante) se añadió a cada pocillo de la placa de ensayo, se cubrió para proteger de la luz y se incubó en un agitador orbital a temperatura ambiente durante toda la noche. Las placas de ensayo se leyeron al día siguiente en un lector de microplacas BMG Labtech PHERAstar FSX. Los datos se analizaron después mediante el cálculo de la relación de ERK1/2 con fosforilación con relación a ERK1/2 total para cada pocillo individual.

$$Relación\ pERK1/2\ = \frac{615\ nm\ Señal\ (pERK1/2)}{545\ nm\ Señal\ (Total\ ERK1/2)}$$

Las relaciones de las réplicas para cada concentración se promediaron y normalizaron al control de DMSO u otro tratamiento conjunto correspondiente antes de realizar un ajuste de curva de regresión no lineal de pendiente variable (4 parámetros) para cada compuesto de interés. Los valores de IC_{50}, como media geométrica de múltiples corridas, si procede, se presentan a partir de este ensayo, se presentan en la **tabla B4** con dos figuras importantes.

Tabla B4.

Compuesto núm.	**IC_{50} de pERK en SW620 (µM)**	**IC_{50} de pERK en GP2d (µM)**
113a	5,6	
114a	0,56	0,099
114c	0,48	0,048
118b	3,1	
120a	3,6	
120b	1,0	
124a	0,53	
124b	0,11	0,013
124c	1,1	
124d	2,4	
124e	1,3	
124f	1,4	
127a	9,7	
132a	5,8	3,6
134a	1,4	0,12
136a	1,1	2,5

136b	4,5	3,8
137a	3,0	
137b	1,4	0,15
139c	1,6	
146a	0,59	
148a	1,3	
152a	0,33	
153a	1,2	
155a	2,7	
158a	0,019	0,0036
158c	0,013	0,0029
161a	0,24	0,24
161b	8,9	5,3
161c	0,11	0,077
162a	1,7	0,22
162c		1,8
162d	4,9	0,69
163a	1,9	1,6
164b	0,10	0,01
170a	0,36	0,033
171a	0,17	0,014
171b	0,074	0,0061
171c	1,3	0,29
172b	4,0	0,28
172c		4,1
176a	0,047	0,004
176b	0,21	0,019
176c	0,010	<0,0026
177a		0,45
178a	0,18	0,17
179a	0,050	0,055
179b	0,025	0,022
180c	3,4	3,4
184a	2,0	0,73
184b	2,2	0,47
185a	0,32	0,063
186a	2,0	2,8
192a	0,18	0,049

Ejemplo B7. Medición de la proliferación celular

En placas negras de fondo transparente de 384 pocillos tratadas con cultivo de tejidos, se sembraron células SW620 [SW-620] (ATCC CCL-227) a densidades de siembra determinadas previamente de manera que el pocillo sería aproximadamente 80 % confluente al final del ensayo. Inmediatamente después de la siembra, los compuestos se dispensaron en las placas de tratamiento mediante el uso de una impresora de compuestos Tecan D300e en formato DRC de 9 puntos (dilución 1:3), concentración superior 10 micromolar, por triplicado. Después, las placas de tratamiento se transfirieron a una incubadora humidificada con 37 °C y 5 % de CO_2 durante 72 horas a menos que se indique de cualquier otra manera. Después de completar el tratamiento, se añadió directamente a cada pocillo el reactivo CELLTITER-GLO® 2.0 (Promega). Las placas se recubrieron para protegerlas de la luz y se incubaron en un agitador orbital a temperatura ambiente durante 30 minutos. Inmediatamente antes de leer las placas de ensayo, se unió un sello opaco a la parte inferior de cada placa de fondo transparente; las placas de ensayo se leyeron después en un lector de microplacas BMG Labtech PHERAstar FSX. Los datos se analizaron mediante el cálculo de la relación de la señal de los pocillos tratados con respecto a los pocillos tratados con control negativo. Las réplicas se promediaron y se ajustó una curva de

regresión no lineal de pendiente variable (4 parámetros) para cada compuesto de interés. Los valores de IC_{50}, como media geométrica de múltiples corridas, si procede, se presentan a partir de este ensayo, se presentan en la **tabla B5** con dos figuras importantes.

Tabla B5.

Compuesto núm.	**Proliferación de SW620 IC_{50} (µM)**
114a	5,5
114c	5,4
124b	1,8
137b	5,6
158c	0,093
161a	2,3
161c	1,2
164b	1,1
170a	5,1
171a	1,6
171b	1,2
176a	0,054
176b	0,39
176c	0,019
179a	0,88
179b	0,24
184b	8,8
185a	3,1
192a	1,8

Ejemplo B8. Producción de proteínas

Una construcción de KRas de los residuos de aminoácidos 1-169, que alberga la mutación G12V, una etiqueta Avi C-terminal y una etiqueta de histidina 6x N-

terminal seguida de un sitio de proteasa del virus del grabado del tabaco (TEV) se expresó en *E. coli* BL21(DE3). Una sola colonia se inoculó en 100 ml de LB con 100 µg/ml de ampicilina y se incubó a 37 °C durante toda la noche en un agitador orbital a 225 rpm. La cepa de toda la noche se inoculó en 2 L de TB con 100 µg/ml de ampicilina en una relación de 1:100. El cultivo se cultivó a 37 °C en un agitador orbital hasta que la DO_{600} alcanzó 0,8. El cultivo se enfrió hasta 18 °C, se indujo con IPTG a una concentración final de 0,2 mM y se cultivó 16 horas a 18 °C en un agitador orbital a 180 rpm. Las células se cosecharon a 13.600 x *g* durante 5 minutos a 4 °C.

La proteína KRas G12V se purificó por cromatografía de afinidad mediante el uso de resina NiNTA. El sedimento celular se resuspendió en Tris 20 mM pH 8,0, NaCl 500 mM, beta-mercaptoetanol 2 mM suplementado con inhibidor de proteasas libre de EDTA (Roche). Las células se sonicaron a una potencia de 350 W con pulsos de 3 s de encendido y 3 s de apagado para un total de 300 ciclos. El lisado se centrifugó a 13 600 x *g* a 4 °C durante 30 min. El sobrenadante se recogió y centrifugó una segunda vez con los mismos parámetros. Se preequilibraron 5 ml de resina NiNTA con Tris 20 mM pH 8,0, se añadieron NaCl 500 mM, beta-mercaptoetanol 2 mM, al lisado limpio, y se incubó durante 2 h a 4 °C en un rotador. La resina se lavó en sucesión con Tris 20 mM pH 8,0, NaCl 500 mM, imidazol 10 mM, beta-

mercaptoetanol 2 mM y después Tris 20 mM pH 8,0, NaCl 500 mM, imidazol 20 mM, beta-mercaptoetanol 2 mM. Finalmente, la proteína se eluyó de la resina mediante el uso de Tris 20 mM pH 8,0, NaCl 500 mM, imidazol 250 mM, beta-mercaptoetanol 2 mM. La etiqueta de histidina 6x se eliminó de la proteína KRas G12V mediante incubación durante toda la noche con TEV proteasa a 4 °C mientras se dializaba contra HEPES 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM. La etiqueta Avi en el extremo C terminal se marcó específicamente con biotina mediante el uso de la enzima *BirA* recombinante durante el proceso de escisión de la etiqueta. Se añadieron 16 mg de enzima *BirA* recombinante, biotina 1 mM, ATP 7 mM y $MgCl_2$ 7,5 mM a la reacción durante la noche a 4 °C. La proteína KRas G12V se mezcló subsecuentemente con resina NiNTA preequilibrada con HEPES 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM – la proteína escindida y biotinilada se recogió en el flujo continuo.

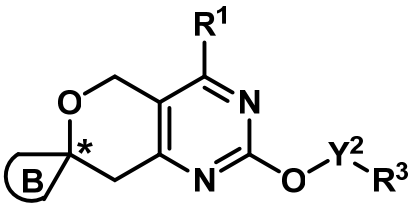
La proteína KRas G12V se cargó subsecuentemente con nucleótido mediante la adición de EDTA 10 mM y GDP 2 mM. La mezcla se incubó en un rotador durante toda la noche a 4 °C. Se añadió $MgCl_2$ 20 mM para inactivar la carga y estabilizar la proteína. KRas G12V se purificó adicionalmente y el exceso de nucleótido GDP se eliminó mediante cromatografía de exclusión por tamaño. La proteína se cargó en una columna Superdex 75 pg 16/600 equilibrada con HEPES 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM y se eluyó con un flujo

isocrático. La incorporación de biotina y la carga de GDP se confirmaron mediante espectrometría de masas en un UPLC Agilent 1290™ II conectado a un qTOF Agilent 6545XT.

Modalidades ilustrativas

Modalidades P01/P02

Modalidad 1: Un compuesto de fórmula (**I**):



Fórmula (**I**)

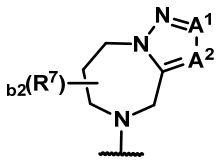
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -OH, -(alquileno C_{1-3})-OH, -CN, o –(alquileno C_{1-3})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$;

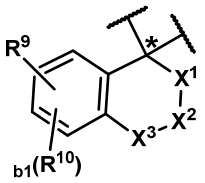
(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico

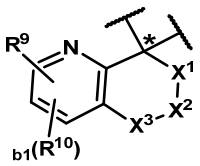
seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1 o 2, y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en: 

y, 

en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, CH_2, C$\mathbf{H}\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, C$\mathbf{H}\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O, siempre y cuando no más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea O;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, NH_2 y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{Y^2}$ es un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) C(=O)N$(\mathbf{R^f})_2$;

(n) S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) S(O)$_{1-2}$N$(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -S(O)$_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10},

heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

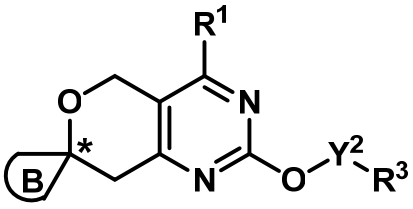
cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y $-N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$-.

Modalidad 2: Un compuesto de fórmula (**I**):



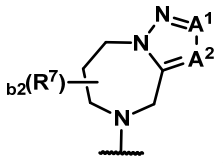
Fórmula (**I**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

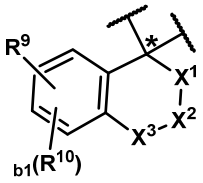
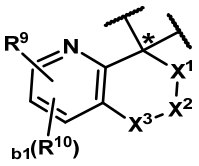
$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -OH, -(alquileno C_{1-3})-OH, -CN, o -(alquileno C_{1-3})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1 o 2, y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en:  y,  en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, C($\mathbf{R^L}$)$_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, C($\mathbf{R^L}$)$_2$, y O, siempre y cuando no más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea O;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: OH, NH_2 y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

Y^2 es un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 **R^y**;

cada **R^y** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de **R^y** en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: **R^a** y **R^b**; y

(b) -N**R^d****R^e**;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) -N**R**^{d}**R**^{e};

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) C(=O)N(**R**^{f})$_2$;

(n) S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) S(O)$_{1-2}$N(**R**^{f})$_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 **R**^{c};

cada **R**^{b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **-(L**^{b}**)**$_b$**-R**^{b1} y **-R**^{b1}, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -**L**^{b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -S(O)$_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada **R**^{b1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 **R**^{g};

cada **R**^{c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi

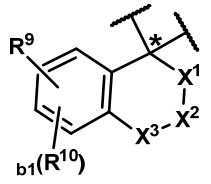
C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NR^dR^e$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(R^f)_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;

cada R^d y R^e se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(R^f)_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 R^h;

cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 R^h;

cada R^g se selecciona independientemente del grupo que consiste en: R^h, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; y

cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y $-N(\text{alquilo } C_{1-3})_{2-}$.

Modalidad 3: El compuesto de la modalidad 1 o 2, en donde el **anillo B** es 

.

Modalidad 4: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, en donde $\mathbf{X^1}$ es un enlace.

Modalidad 5: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, en donde $\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

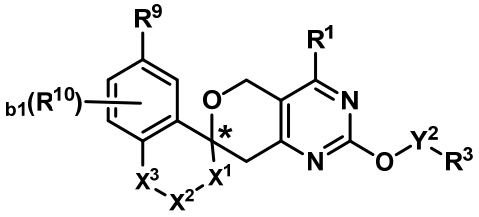
Modalidad 6: El compuesto de la modalidad 5, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2.

Modalidad 7: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 8: El compuesto de la modalidad 7, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son CH_2.

Modalidad 9: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-8, en donde $\mathbf{R^9}$ es *para* con respecto a -$\mathbf{X^3}$-.

Modalidad 10: El compuesto de la modalidad 1 o 2, en donde el compuesto de fórmula (**I**) es un compuesto de fórmula (**I-a1**):



Fórmula (**I-a1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{X^1}$ es un enlace o CH_2;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$; y

b1 es 0 o 1.

Modalidad 11: El compuesto de la modalidad 10, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son CH_2.

Modalidad 12: El compuesto de las modalidades 10 u 11, en donde $\mathbf{X^1}$ es un enlace.

Modalidad 13: El compuesto de las modalidades 10 u 11, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2.

Modalidad 14: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-13, en donde $\mathbf{R^9}$ es -OH.

Modalidad 15: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-13, en donde $\mathbf{R^9}$ es $-NH_2$.

Modalidad 16: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-13, en donde $\mathbf{R^9}$ es halo (por ejemplo, -Br).

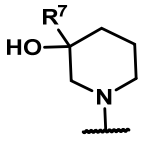
Modalidad 17: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-16, en donde **b1** es 0.

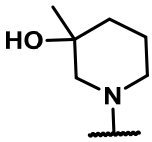
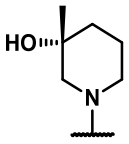
Modalidad 18: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-17, en donde $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -OH, -(alquileno C_{1-3})-OH, -CN, o -(alquileno C_{1-3})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$.

Modalidad 19: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-18, en donde $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 4-10

(por ejemplo, 6, 7 u 8) miembros sustituido con -OH o -CH_2CN en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 **R**^{7}, y

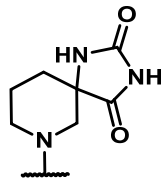
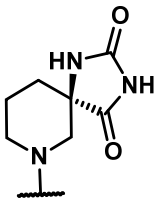
en donde el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-2 heteroátomos adicionales del anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$.

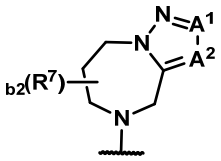
Modalidad 20: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-19, en donde **R**^{1} es  sustituido opcionalmente, además, con 1-2 **R**^{7} en uno o más átomos de carbono del anillo.

Modalidad 21: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-20, en donde **R**^{1} es  (por ejemplo, ).

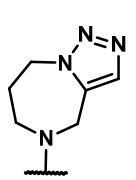
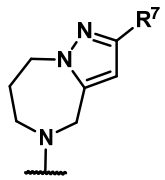
Modalidad 22: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-17, en donde **R**^{1} es un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye

opcionalmente, además, con 1-3 **R**^{7} en uno o más átomos de carbono del anillo.

Modalidad 23: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-17 o 22, en donde **R**^{1} es  (por ejemplo, ).

Modalidad 24: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-17, en donde **R**^{1} es  , en donde **b2** es 0, 1 o 2, y **A**^{1} y **A**^{2} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C**R**^{7}.

Modalidad 25: El compuesto de la modalidad 24, en donde **A**^{2} es CH.

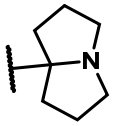
Modalidad 26: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-17 o 24-25, en donde **R**^{1} es  o  .

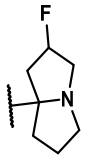
Modalidad 27: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-26, en donde **Y**^{2} es -CH_2-.

Modalidad 28: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-27, en donde **R**^{3} es un heterociclilo de 4-10

miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$.

Modalidad 29: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-28, en donde $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo bicíclico de 7-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

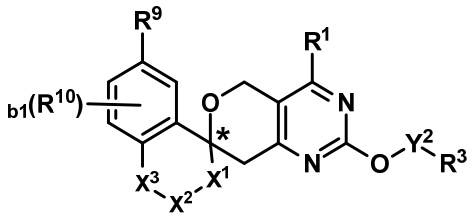
Modalidad 30: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-29, en donde $\mathbf{R^3}$ es  sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

Modalidad 31: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-30, en donde $\mathbf{R^3}$ es  .

Modalidad 32: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-31, en donde el átomo de carbono del anillo marcado con * en la fórmula (**I**) tiene estereoquímica (*S*).

Modalidad 33: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-31, en donde el átomo de carbono del anillo marcado con * en la fórmula (**I**) tiene estereoquímica (*R*).

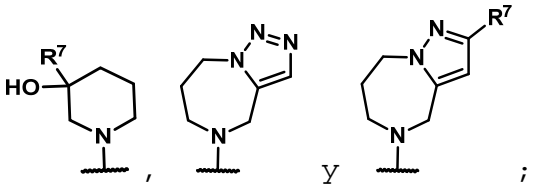
Modalidad 34: El compuesto de la modalidad 1 o 2, en donde el compuesto de fórmula (**I**) es un compuesto de fórmula (**I-a2**):



Fórmula (**I-a2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



;

X^1 es un enlace o CH_2;

X^2 y **X^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$; y

b1 es 0 o 1.

Modalidad 35: El compuesto de la modalidad 34, en donde **X^2** y **X^3** son CH_2.

Modalidad 36: El compuesto de las modalidades 34 o 35, en donde **R^9** es -OH.

Modalidad 37: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto de fórmula (**I**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núm. **101**, **101a**, **101b**, **101c**, **102**, **102a**, **103**, **103a**, **103b**, **103c**, **104**, **104a**, **105**, **105a**, **105b**, **105c**, **106**, **106a**, **107**, **107a**, **108**, **108a**, **109**, **109a**, **110**, **110a**, **110b**, **110c**, **111**, **111a**, **111b**, **111c**, **113**, **113a**, **113b**, **113c**, **114**, **114a**, **114b**, **114c**, **115**, **115a**, **116**, **116a**, **116b**, **117**, **117a**,

118, **118a**, **119**, **119a**, **120**, **120a** como se representa en la **tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 38: El compuesto de la modalidad 2, en donde el compuesto de fórmula (**I**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núm. **101**, **101a**, **101b**, **101c**, **102**, **102a**, **103**, **103a**, **103b**, **103c**, **104**, **104a**, **105**, **105a**, **105b**, **105c**, **106**, **106a**, **107**, **107a**, **108**, **108a**, **109**, **109a**, **110**, **110a**, **110b**, **110c**, **111**, **111a**, **111b**, y **111c**, como se representa en la **tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 39: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-38, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 40: Una proteína KRas desregulada unida no covalentemente con un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-38, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 41: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-38, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 39.

Modalidad 42: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto que lo necesita, el método comprende (a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene

una desregulación de KRas; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-38, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 39.

Modalidad 43: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto, el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado como que tiene un cáncer que tiene una desregulación de KRas una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-38 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 39.

Modalidad 44: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto, el método comprende:

(a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y

(b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-38 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 39.

Modalidad 45: El método de cualquiera de las modalidades 41-44, en donde el cáncer asociado a KRas es un cáncer asociado a KRas mutante.

Modalidad 46: El método de la modalidad 45, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12A, un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 47: El método de la modalidad 46, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12R.

Modalidad 48: El método de la modalidad 46, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 49: El método de cualquiera de las modalidades 42 o 44, en donde la etapa de determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas incluye realizar un ensayo para detectar la desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación de KRas) en una muestra de tumor del sujeto.

Modalidad 50: El método de la modalidad 49, en donde detectar la desregulación de KRas incluye detectar un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una sustitución de glicina 12 en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una sustitución de glicina 12.

Modalidad 51: El método de la modalidad 50, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a alanina, cisteína, ácido aspártico, arginina, serina o valina.

Modalidad 52: El método de la modalidad 51, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a arginina.

Modalidad 53: El método de la modalidad 51, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a valina.

Modalidad 54: El método de cualquiera de las modalidades 49-53, que comprende además obtener una muestra tumoral del sujeto.

Modalidad 55: El método de la modalidad 54, en donde la muestra tumoral es una muestra de biopsia.

Modalidad 56: El método de cualquiera de las modalidades 49-55, en donde el ensayo se selecciona del grupo que consiste en secuenciación, inmunohistoquímica y ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, e hibridación en situ por fluorescencia (FISH).

Modalidad 57: El método de la modalidad 56, en donde la secuenciación es pirosecuenciación o secuenciación de próxima generación.

Modalidad 58: El método de cualquiera de las modalidades 41-57, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: un cáncer hematológico, un cáncer de tejidos blandos, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer

de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, cáncer urotelial, cáncer de útero, y sus combinaciones.

Modalidad 59: El método de la modalidad 58, en donde el cáncer asociado a KRas es cáncer de páncreas.

Modalidad 60: El método de cualquiera de las modalidades 41-59, que comprende además administrar una terapia o agente terapéutico adicional al sujeto.

Modalidad 61: El método de la modalidad 60, en donde la terapia o agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes terapéuticos dirigidos a la vía Ras, agentes terapéuticos dirigidos a cinasas, inhibidores o degradantes de mTORC1, inhibidores o degradantes de YAP, inhibidores o degradantes del proteasoma, inhibidores o degradantes de HSP90, inhibidores o degradantes de la farnesil transferasa, inhibidores o degradantes de PTEN, inhibidores o degradantes de vías de transducción de señales, inhibidores de puntos de control, moduladores de la vía de apoptosis, agentes quimioterapéuticos, terapias dirigidas a la angiogénesis, agentes dirigidos a la inmunidad, radioterapia, y sus combinaciones.

Modalidad 62: Un método para un método para modular la actividad de la proteína KRas en una célula de mamífero, el método comprende poner en contacto la célula

de mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-38, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 63: El método de la modalidad 62, en donde el contacto ocurre in vivo.

Modalidad 64: El método de la modalidad 62, en donde el contacto ocurre in vitro.

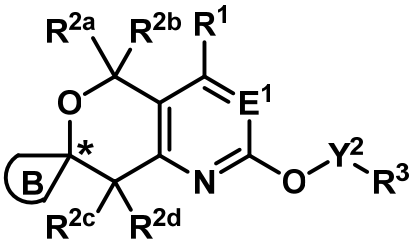
Modalidad 65: El método de cualquiera de las modalidades 62-64, en donde la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero.

Modalidad 66: El método de cualquiera de las modalidades 62-65, en donde la proteína KRas es una proteína KRas mutante.

Modalidad 67: El método de la modalidad 66, en donde la proteína KRas mutante es una proteína KRas mutante seleccionada del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V.

Modalidades P03

Modalidad 1: Un compuesto de fórmula (**A**):



Fórmula (**A**)

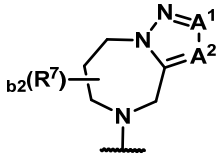
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

E^1 se selecciona del grupo que consiste en N, CH y C**R^4**, en donde **R^4** se selecciona del grupo que consiste en: CN, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6};

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 **R^7**;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 **R^7** en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y **A^1** y **A^2** se seleccionan

independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

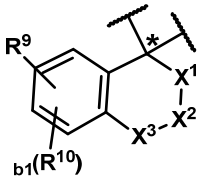
cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

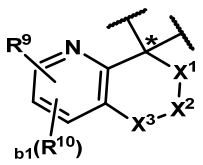
$\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6}; o

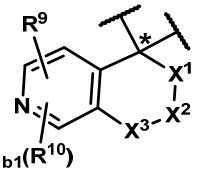
$\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ tomados junto con el átomo de carbono del anillo al cual se une cada uno forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros;

$\mathbf{R^{2c}}$ y $\mathbf{R^{2d}}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, halo, CN, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6}; o

$\mathbf{R^{2c}}$ y $\mathbf{R^{2d}}$ tomados junto con el átomo de carbono del anillo al cual se une cada uno forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros;

el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en: 

, 

, y 

, en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$ y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^Y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de

los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, $-S(O)_{0-2}-$, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}),

$S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

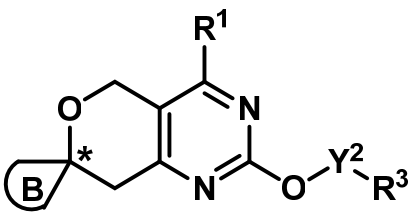
cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi -C_{1-6}, haloalcoxi -C_{1-6}, -NH_2, -N(H)(alquilo C_{1-3}) y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$,

siempre que cuando $\mathbf{X^1}$ es un enlace; y **b1** es 0, entonces: (1) $\mathbf{R^9}$ es OH o $N\mathbf{R^dR^e}$; o (2) $\mathbf{Y^2}$ es un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con un $\mathbf{R^y}$.

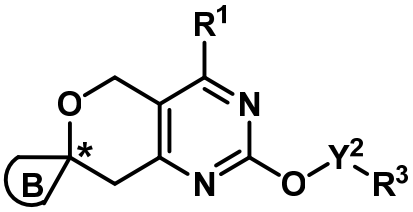
Modalidad 2: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**I**):



Fórmula (**I**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 3: El compuesto de las modalidades 1 o 2, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**I**):



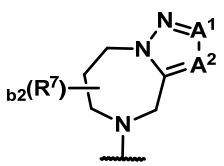
Fórmula (**I**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

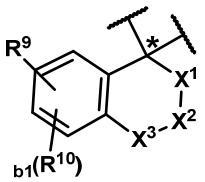
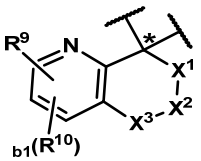
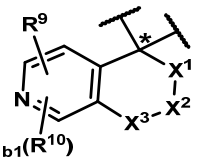
(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan

independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  , y  , en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, NH_2 y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los)

átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-NR^dR^e$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(R^f)_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 R^c;

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-(L^b)_b-R^{b1}$ y $-R^{b1}$, en donde: **b** es 1, 2 o 3;

cada $-L^b$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, $-S(O)_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada R^{b1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 R^g;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

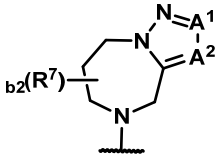
cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

Modalidad 4: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, en donde $\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -OH, -(alquileno C_{1-3})-OH, -(cicloalquileno C_{3-6})-OH, -CN, -(alquileno C_{1-3})-CN, o -(cicloalquileno C_{3-6})-CN, en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

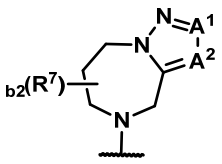
, en donde **b2** es 0, 1 o 2, y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$.

Modalidad 5: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-4, en donde $\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

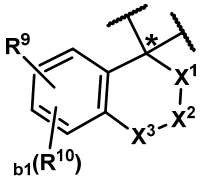
(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -OH, -(alquileno C_{1-3})-OH, -CN, o -(alquileno C_{1-3})-CN en un átomo de carbono

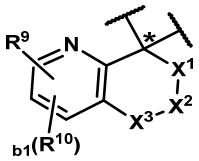
del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en $C(=O)NH$ y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1 o 2, y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$; y

el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en: 

y, 

en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, CH_2, C$\mathbf{H^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, C$\mathbf{H^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O,

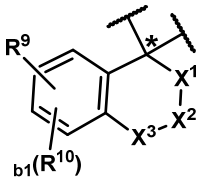
siempre y cuando no más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea O;

b1 es 0, 1 o 2;

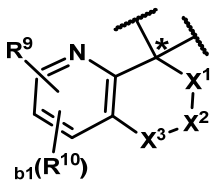
$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, NH_2 y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 6: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde el **anillo B** es 

.

Modalidad 7: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde el **anillo B** es 

.

Modalidad 8: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7, en donde $\mathbf{X^1}$ es un enlace.

Modalidad 9: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7, en donde $\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 10: El compuesto de la modalidad 9, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2.

Modalidad 11: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 12: El compuesto de la modalidad 11, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son CH_2.

Modalidad 13: El compuesto de la modalidad 11, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 14: El compuesto de las modalidades 11 o 13, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

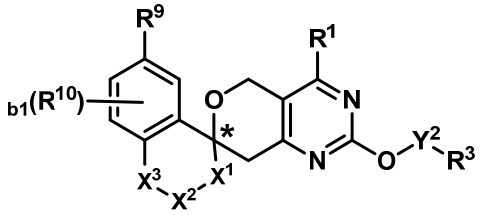
Modalidad 15: El compuesto de cualquiera de las modalidades 11 o 13-14, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es CHMe.

Modalidad 16: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, en donde uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es -O-; y el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 17: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10 o 16, en donde $\mathbf{X^2}$ es -O-; y $\mathbf{X^3}$ es CH_2 o CHMe.

Modalidad 18: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-17, en donde $\mathbf{R^9}$ es *para* con respecto a $-\mathbf{X^3}-$.

Modalidad 19: El compuesto de las modalidades 2 o 3, en donde el compuesto de fórmula (**I**) es un compuesto de fórmula (**I-a1**):



Fórmula (**I-a1**)

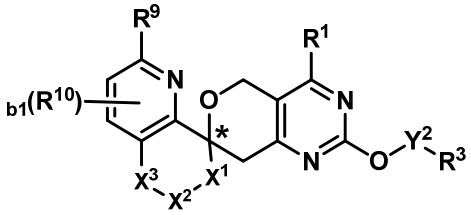
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{X^1}$ es un enlace o CH_2;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: -O-, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$; y

b1 es 0, 1 o 2.

Modalidad 20: El compuesto de las modalidades 2 o 3, en donde el compuesto de fórmula (**I**) es un compuesto de fórmula (**I-b1**):



Fórmula (**I-b1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{X^1}$ es un enlace o CH_2;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: -O-, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$; y

b1 es 0, 1 o 2.

Modalidad 21: El compuesto de las modalidades 19 o 20, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2.

Modalidad 22: El compuesto de cualquiera de las modalidades 19-21, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 23: El compuesto de cualquiera de las modalidades 19-22, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 24: El compuesto de cualquiera de las modalidades 19-23, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es CHMe.

Modalidad 25: El compuesto de cualquiera de las modalidades 19-22, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son CH_2.

Modalidad 26: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-25, en donde $\mathbf{R^9}$ es -OH o $-NH_2$.

Modalidad 27: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-26, en donde $\mathbf{R^9}$ es $-NH_2$.

Modalidad 28: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-27, en donde **b1** es 0 o 1.

Modalidad 29: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-28, en donde **b1** es 1.

Modalidad 30: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-27, en donde **b1** es 2.

Modalidad 31: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-27, en donde **b1** es 1 o 2; y cada $\mathbf{R^{10}}$ se

selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

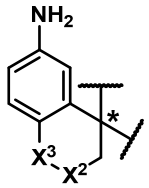
Modalidad 32: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-27, en donde **b1** es 1; y $\mathbf{R^{10}}$ es -CN.

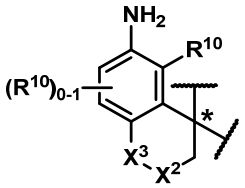
Modalidad 33: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-27 o 32, en donde **b1** es 1; $\mathbf{R^{10}}$ es *orto* con respecto a $\mathbf{R^9}$; y $\mathbf{R^{10}}$ es -CN.

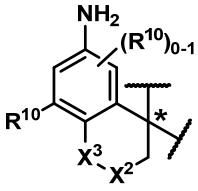
Modalidad 34: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-27, en donde **b1** es 1 o 2; y cada $\mathbf{R^{10}}$ es independientemente -Cl o -F.

Modalidad 35: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-27 o 34, en donde **b1** es 1 o 2; 1-2 ocurrencia(s) de $\mathbf{R^{10}}$ es *orto* con respecto a $\mathbf{R^9}$; y cada $\mathbf{R^{10}}$ es independientemente -Cl o -F.

Modalidad 36: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-27, en donde **b1** es 0.

Modalidad 37: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en: 

, 

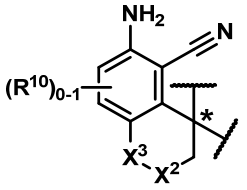
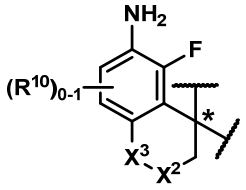
y 

, en donde:

$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

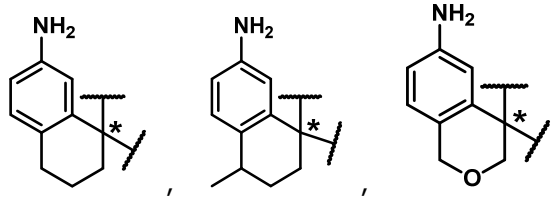
$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

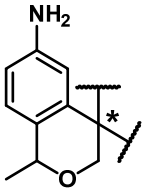
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

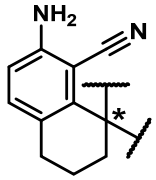
Modalidad 38: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6 o 37, en donde el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: $\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

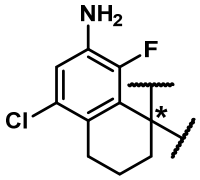
$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

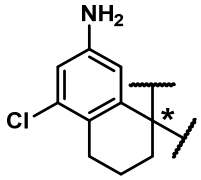
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

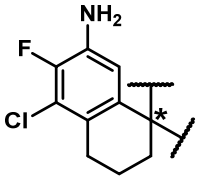
Modalidad 39: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6 o 37, en donde el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en:  ,



,


,


,


y


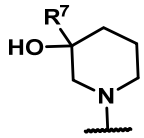
.

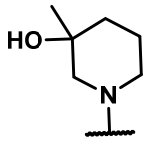
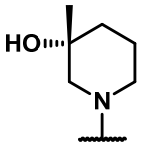
Modalidad 40: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-39, en donde $\mathbf{R^1}$ es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$.

Modalidad 41: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -OH, -(alquileno C_{1-3})-OH, -CN, o –(alquileno C_{1-3})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$.

Modalidad 42: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-41, en donde $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 4-10 (por ejemplo, 6, 7 u 8) miembros sustituido con -OH o $-CH_2CN$ en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$, y

en donde el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-2 heteroátomos adicionales del anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$.

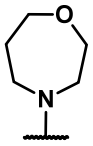
Modalidad 43: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-42, en donde $\mathbf{R^1}$ es  sustituido opcionalmente, además, con 1-2 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo.

Modalidad 44: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-43, en donde $\mathbf{R^1}$ es  (por ejemplo, ).

Modalidad 45: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3 o 6-40, en donde $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 7-10 (por ejemplo, 7) miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$.

Modalidad 46: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, 6-40 o 45, en donde $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 7-10 (por ejemplo, 7) miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, un átomo de oxígeno del anillo y ningún heteroátomo del anillo adicional, en donde el heterociclilo de 7-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$.

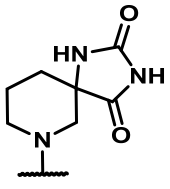
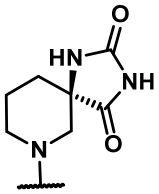
Modalidad 47: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, 6-40 o 45-46, en donde $\mathbf{R^1}$ se sustituye

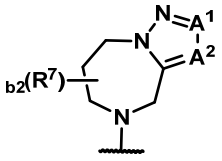
 opcionalmente con 1-4 **R**^{7} en uno o más átomos de carbono del anillo.

Modalidad 48: El compuesto de la modalidad 47, en donde cada **R**^{7} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R**^{c}, en donde:

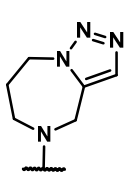
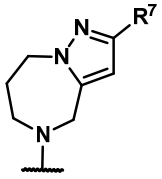
cada **R**^{c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

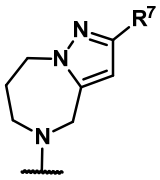
Modalidad 49: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-39, en donde **R**^{1} es un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 **R**^{7} en uno o más átomos de carbono del anillo.

Modalidad 50: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-39 o 49, en donde **R**^{1} es  (por ejemplo, ).

Modalidad 51: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-39, en donde $\mathbf{R^1}$ es  , en donde **b2** es 0, 1 o 2, y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$.

Modalidad 52: El compuesto de la modalidad 51, en donde $\mathbf{A^2}$ es CH.

Modalidad 53: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-39 o 51-52, en donde $\mathbf{R^1}$ es  o  .

Modalidad 54: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-39 o 51-53, en donde $\mathbf{R^1}$ es  ; y $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$.

Modalidad 55: El compuesto de la modalidad 54, en donde $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo

de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

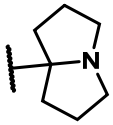
(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

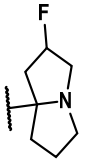
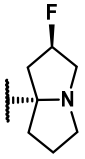
Modalidad 56: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-55, en donde $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$.

Modalidad 57: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-56, en donde $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$.

Modalidad 58: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-57, en donde $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

Modalidad 59: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-58, en donde $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo bicíclico de 7-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

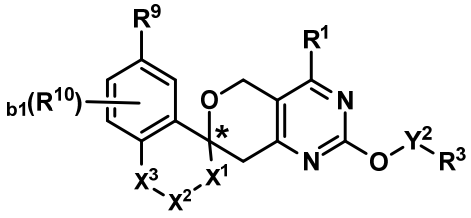
Modalidad 60: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-59, en donde $\mathbf{R^3}$ es  sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

Modalidad 61: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-60, en donde $\mathbf{R^3}$ es  (por ejemplo, ).

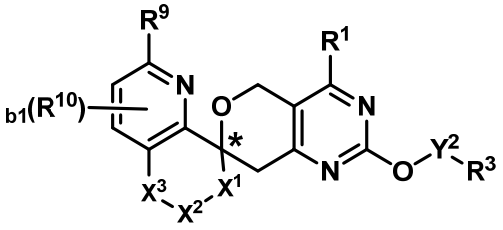
Modalidad 62: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-61, en donde el átomo de carbono del anillo marcado con * en la fórmula (**A**) o la fórmula (**I**) tiene estereoquímica (*S*).

Modalidad 63: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-61, en donde el átomo de carbono del anillo marcado con * en la fórmula (**A**) o la fórmula (**I**) tiene estereoquímica (*R*).

Modalidad 64: El compuesto de las modalidades 2 o 3, en donde el compuesto de fórmula (**I**) es un compuesto de fórmula (**I-a2**), o (**I-b2**):



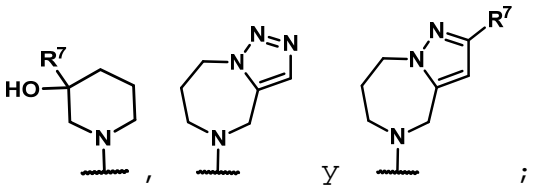
Fórmula (**I-a2**)



Fórmula (**I-b2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



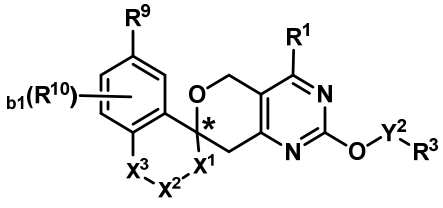
;

X^1 es un enlace o CH_2;

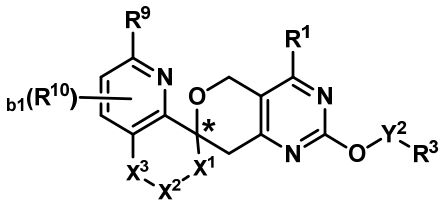
X^2 y **X^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$; y

b1 es 0, 1 o 2 (por ejemplo, 0 o 1).

Modalidad 65: El compuesto de las modalidades 2 o 3, en donde el compuesto de fórmula (**I**) es un compuesto de fórmula (**I-a3**), o (**I-b3**):



Fórmula (**I-a3**)



Fórmula (**I-b3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

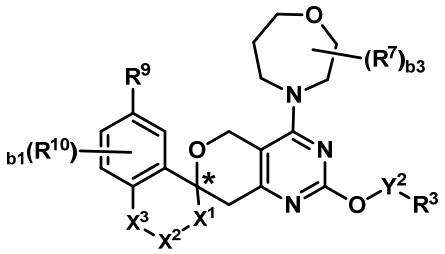
R^1 es un heterociclilo de 7-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, un átomo de oxígeno del anillo y ninguno de los heteroátomos adicionales del anillo, en donde el heterociclilo de 7-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 **R^7**;

X^1 es CH_2;

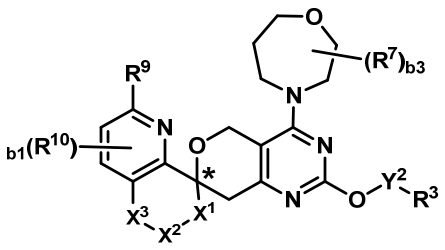
X^2 y **X^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$; y

b1 es 0, 1 o 2

Modalidad 66: El compuesto de cualquiera de las modalidades 2-3 o 64, en donde el compuesto de fórmula (**I**) es un compuesto de fórmula (**I-a4**), o (**I-b4**):



Fórmula (**I-a4**)



Fórmula (**I-b4**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$; y

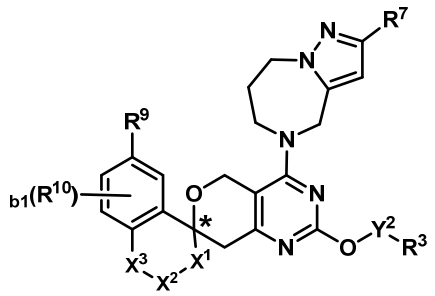
b1 es 0, 1 o 2.

Modalidad 67: El compuesto de la modalidad 66, en donde **b3** es 0.

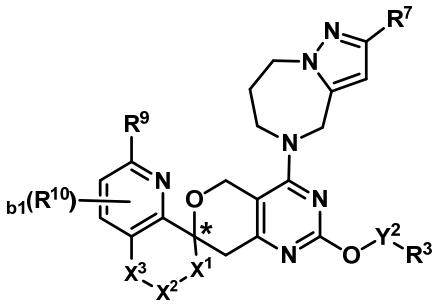
Modalidad 68: El compuesto de la modalidad 66, en donde **b3** es 1 o 2; y cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$, en donde:

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

Modalidad 69: El compuesto de las modalidades 2 o 3, en donde el compuesto de fórmula (**I**) es un compuesto de fórmula (**I-a5**), o (**I-b5**):



Fórmula (**I-a5**)



Fórmula (**I-b5**)

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$, $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y $C(O)\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$; y

b1 es 0, 1 o 2.

Modalidad 70: El compuesto de la modalidad 69, en donde $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

Modalidad 71: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-70, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, y C($\mathbf{R^L}$)$_2$.

Modalidad 72: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-71, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son CH_2.

Modalidad 73: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-71, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es CH$\mathbf{R^L}$.

Modalidad 74: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-71 o 73, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es CH(Me).

Modalidad 75: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-71, en donde $\mathbf{X^2}$ es -O-; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, y C($\mathbf{R^L}$)$_2$.

Modalidad 76: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-71 o 75, en donde $\mathbf{X^2}$ es -O-; y $\mathbf{X^3}$ es CH_2 o CH(Me).

Modalidad 77: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-76, en donde $\mathbf{R^9}$ es $-NH_2$.

Modalidad 78: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-76, en donde $\mathbf{R^9}$ es -OH.

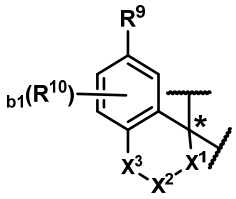
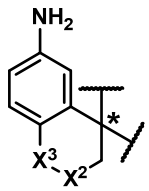
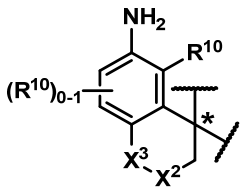
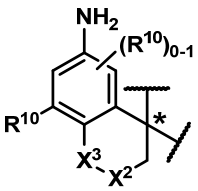
Modalidad 79: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-78, en donde **b1** es 1.

Modalidad 80: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-78, en donde **b1** es 2.

Modalidad 81: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-80, en donde cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 82: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-81, en donde 1-2 ocurrencia(s) de $\mathbf{R^{10}}$ es *orto* con respecto a $\mathbf{R^9}$.

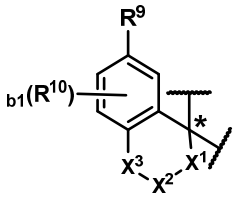
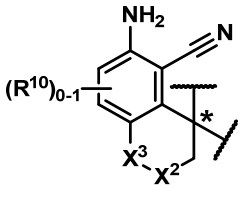
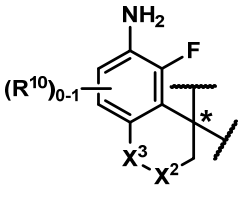
Modalidad 83: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-78, en donde **b1** es 0.

Modalidad 84: El compuesto de cualquiera de 64-70, en donde la  porción en la fórmula (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), o (**I-a5**) se selecciona del grupo que consiste en:  ,  , y,  en donde:

$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

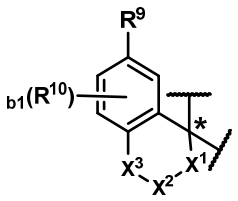
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

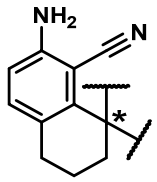
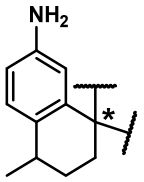
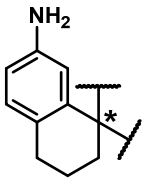
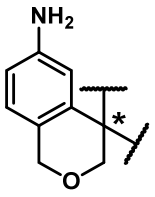
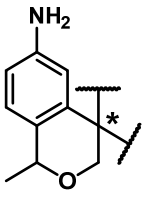
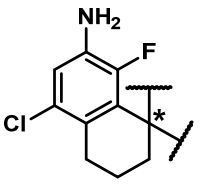
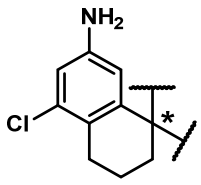
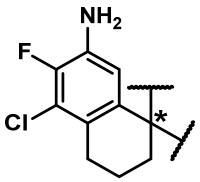
Modalidad 85: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-70 u 84, en donde la  porción en la fórmula (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), o (**I-a5**) se selecciona del grupo que consiste en:  y, 

en donde: $\mathbf{X^2}$ es $-O-$ o $-CH_2-$;

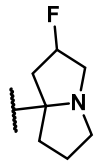
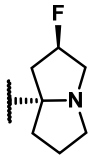
$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 86: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-70 u 84, en donde la  porción en la fórmula (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), o (**I-a5**) se selecciona

del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

Modalidad 87: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-86, en donde $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

Modalidad 88: El compuesto de la modalidad 87, en donde $\mathbf{R^3}$ es  (por ejemplo, ).

Modalidad 89: El compuesto de cualquiera de las modalidades 64-88, en donde el átomo de carbono del anillo marcado con * tiene estereoquímica (*S*).

Modalidad 90: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, en donde el compuesto de fórmula (**A**) (por

ejemplo, fórmula (**I**)) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núm. **101**, **101a**, **101b**, **101c**, **102**, **102a**, **103**, **103a**, **103b**, **103c**, **104**, **104a**, **105**, **105a**, **105b**, **105c**, **106**, **106a**, **107**, **107a**, **108**, **108a**, **109**, **109a**, **110**, **110a**, **110b**, **110c**, **111**, **111a**, **111b**, **111c**, **113**, **113a**, **113b**, **113c**, **114**, **114a**, **114b**, **114c**, **115**, **115a**, **116**, **116a**, **116b**, **117**, **117a**, **118**, **118a**, **118b**, **118c**, **119**, **119a**, **119b**, **120**, **120a**, **120b**, **121**, **121a**, **122**, **122a**, **123**, **123a**, **124**, **124a**, **124b**, **125**, **125a**, **126**, **126a**, **127**, **127a**, **128**, **128a**, **128b**, **129**, **129a**, **130**, **130a**, **131**, **131a**, **132**, **132a**, **133**, **133a**, **133b**, **134**, **134a**, **135**, **135a**, **136**, **136a**, **136b**, **137**, **137a**, **137b**, **137c**, **138**, **138a**, **139**, **139a**, **139b**, **139c**, **140**, **140a**, **141**, **141a**, **142**, **142a**, **143**, **143a**, **143b**, **144**, **144a**, **145**, **145a**, **146**, **146a**, **147**, **147a**, **148**, **148a**, **149**, **149a**, **149b**, **149c**, **150**, **150a**, **151**, **151a**, **152**, **152a**, **153**, **153a**, **154**, **154a**, **155**, **155a**, **156**, **156a**, **157**, **157a**, **158**, **158a**, **158b**, **158c**, **159**, **159a**, **160**, **160a**, **161**, **161a**, **162**, **162a**, **163**, **163a**, **164**, **164a**, **164b**, **165**, **165a**, **165b**, **166**, **166a**, **167**, **167a**, **168**, **168a**, **169**, **169a**, **170**, **170a**, **171**, **171a**, **172**, **172a**, **173**, **173a**, **174**, y **174a**, como se representa en la **tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 91: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-90, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 92: Una proteína KRas desregulada unida no covalentemente con un compuesto de cualquiera de

las modalidades 1-90, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 93: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-90, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 91.

Modalidad 94: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto que lo necesita, el método comprende (a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-90, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 91.

Modalidad 95: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto, el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado como que tiene un cáncer que tiene una desregulación de KRas una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-90 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 91.

Modalidad 96: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto, el método comprende:

(a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y

(b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-90 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 91.

Modalidad 97: El método de cualquiera de las modalidades 93-96, en donde el cáncer asociado a KRas es un cáncer asociado a KRas mutante.

Modalidad 98: El método de la modalidad 97, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12A, un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 99: El método de la modalidad 98, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 100: El método de la modalidad 98, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12D.

Modalidad 101: El método de la modalidad 98, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12R.

Modalidad 102: El método de la modalidad 98, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 103: El método de cualquiera de las modalidades 94 o 96, en donde la etapa de determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas incluye realizar un ensayo para detectar la desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación de KRas) en una muestra de tumor del sujeto.

Modalidad 104: El método de la modalidad 103, en donde detectar la desregulación de KRas incluye detectar un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una sustitución de glicina 12 en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una sustitución de glicina 12.

Modalidad 105: El método de la modalidad 104, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a alanina, cisteína, ácido aspártico, arginina, serina o valina.

Modalidad 106: El método de la modalidad 105, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a ácido aspártico.

Modalidad 107: El método de la modalidad 105, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a arginina.

Modalidad 108: El método de la modalidad 105, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a valina.

Modalidad 109: El método de cualquiera de las modalidades 103-108, que comprende obtener una muestra tumoral del sujeto.

Modalidad 110: El método de la modalidad 109, en donde la muestra tumoral es una muestra de biopsia.

Modalidad 111: El método de cualquiera de las modalidades 103-110, en donde el ensayo se selecciona del grupo que consiste en secuenciación, inmunohistoquímica y ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, e hibridación en situ por fluorescencia (FISH).

Modalidad 112: El método de la modalidad 111, en donde la secuenciación es pirosecuenciación o secuenciación de próxima generación.

Modalidad 113: El método de cualquiera de las modalidades 93-112, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: un cáncer hematológico, un cáncer de tejidos blandos, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer

testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, cáncer urotelial, cáncer de útero, y sus combinaciones.

Modalidad 114: El método de la modalidad 113, en donde el cáncer asociado a KRas es cáncer de páncreas.

Modalidad 115: El método de cualquiera de las modalidades 93-114, que comprende administrar una terapia o agente terapéutico adicional al sujeto.

Modalidad 116: El método de la modalidad 115, en donde la terapia o agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes terapéuticos dirigidos a la vía Ras, agentes terapéuticos dirigidos a cinasas, inhibidores o degradantes de mTORC1, inhibidores o degradantes de YAP, inhibidores o degradantes del proteasoma, inhibidores o degradantes de HSP90, inhibidores o degradantes de la farnesil transferasa, inhibidores o degradantes de PTEN, inhibidores o degradantes de vías de transducción de señales, inhibidores de puntos de control, moduladores de la vía de apoptosis, agentes quimioterapéuticos, terapias dirigidas a la angiogénesis, agentes dirigidos a la inmunidad, radioterapia, y sus combinaciones.

Modalidad 117: Un método para un método para modular la actividad de la proteína KRas en una célula de mamífero, el método comprende poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-90, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 118: El método de la modalidad 117, en donde el contacto ocurre in vivo.

Modalidad 119: El método de la modalidad 117, en donde el contacto ocurre in vitro.

Modalidad 120: El método de la modalidad 117, en donde el contacto ocurre ex vivo.

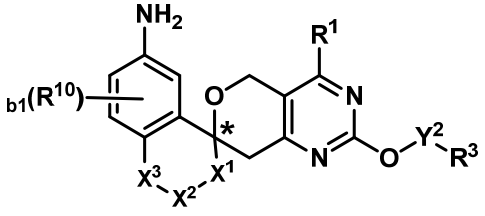
Modalidad 121: El método de cualquiera de las modalidades 117-120, en donde la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero.

Modalidad 122: El método de cualquiera de las modalidades 117-121, en donde la proteína KRas es una proteína KRas mutante.

Modalidad 123: El método de la modalidad 122, en donde la proteína KRas mutante es una proteína KRas mutante seleccionada del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V.

Modalidades P04

Modalidad 1: Un compuesto de fórmula (**II**):



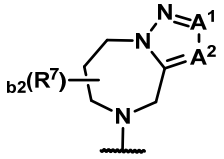
Fórmula (**II**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en $C(=O)NH$ y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y $C\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$,

siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^Y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, $-S(O)_{0-2}-$, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^dR^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

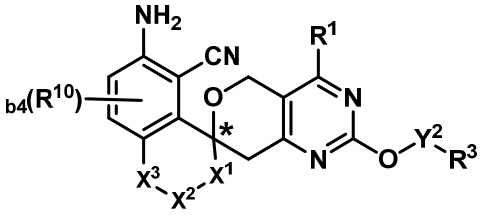
cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

Modalidad 2: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**II-a**):



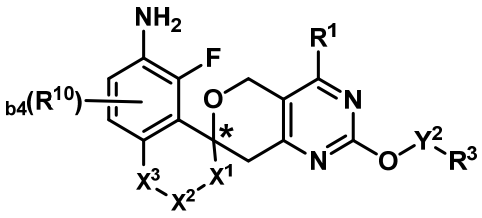
Fórmula (**II-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 3: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**II-b**):



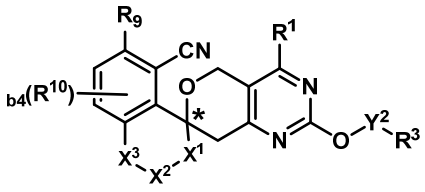
Fórmula (**II-b**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 4: Un compuesto de fórmula (**III**):



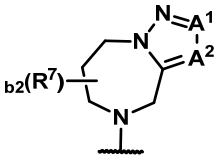
Fórmula (**III**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y $C\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, -OH, y halo;

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^Y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) -N$\mathbf{R^dR^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

(n) S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -$\mathbf{(L^b)_b}$-$\mathbf{R^{b1}}$ y -$\mathbf{R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3},

haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

Modalidad 5: El compuesto de la modalidad 4, en donde $\mathbf{R^9}$ es $-NH_2$; y cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 6: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2 o $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 7: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 8: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son ambos CH_2.

Modalidad 9: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7, en donde al menos uno (por ejemplo, uno) de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$, y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 10: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7 o 9, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

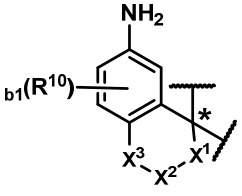
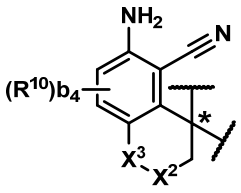
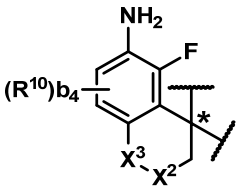
CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$, siempre y cuando 1-2 de X^2 y X^3 sea independientemente CHR^L o $C(R^L)_2$.

Modalidad 11: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7 o 9-10, en donde X^1 es CH_2; X^2 es CH_2; y X^3 es CHR^L.

Modalidad 12: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde uno de X^2 y X^3 es -O-; y el otro de X^2 y X^3 se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$.

Modalidad 13: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6 o 12, en donde X^2 es -O-; y X^3 se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$.

Modalidad 14: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-13, en donde cada R^L se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_3, CF_3, CHF_2, y CH_2F.

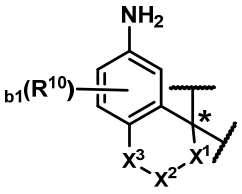
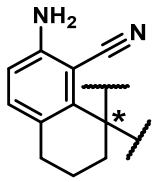
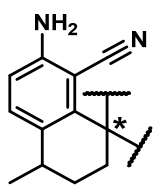
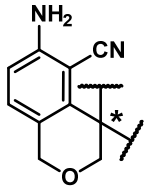
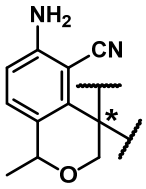
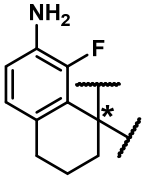
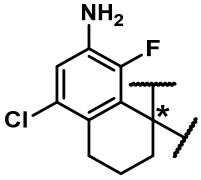
Modalidad 15: El compuesto de la modalidad 1, en donde la porción  se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde:

b4 es 0 o 1;

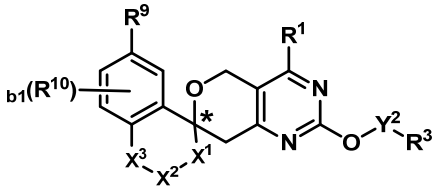
X^2 es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 16: El compuesto de la modalidad 15, en donde la porción  se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  , y  .

Modalidad 17: Un compuesto de fórmula (**IV**):



Fórmula (**IV**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando al menos uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

además, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$ y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

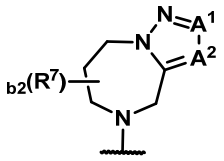
cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en $C(=O)NH$ y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye

opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

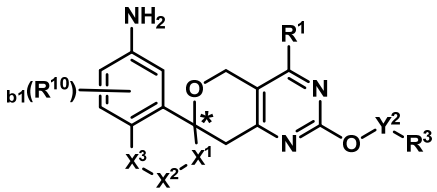
cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada **R^{g}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **R^{h}**, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada **R^{h}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2}$-.

Modalidad 18: El compuesto de la modalidad 17, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-a**):

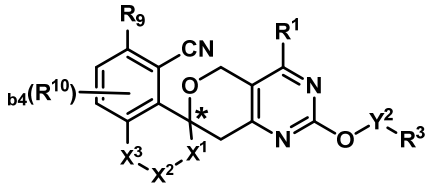


Fórmula (**IV-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^{c}**.

Modalidad 19: El compuesto de las modalidades 17, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-b**):



Fórmula (**IV-b**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

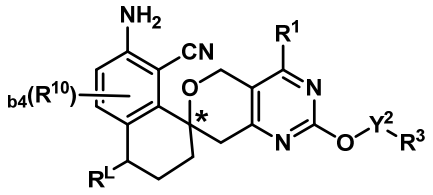
Modalidad 20: El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-19, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2.

Modalidad 21: El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-20, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 22: El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-20, en donde $\mathbf{X^2}$ es -O-; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 23: El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-22, en donde cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_3, CF_3, CHF_2, y CH_2F.

Modalidad 24: El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-19, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-c**):



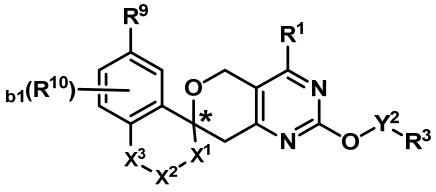
Fórmula (**IV-c**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 25: Un compuesto de fórmula (**V**):



Fórmula (**V**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando 2-3 de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sean independientemente $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6}; y

cada $\mathbf{R^L}$ adicional se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

b1 es 0, 1 o 2;

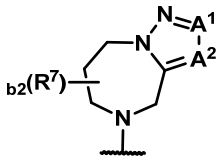
$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$ y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en $C(=O)NH$ y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^Y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) -N$\mathbf{R^d R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde: **b** es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

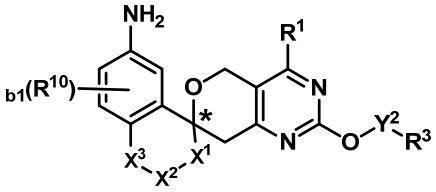
cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3},

haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

Modalidad 26: El compuesto de la modalidad 25, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**V-a**):

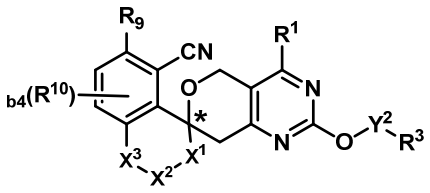


Fórmula (**V-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 27: El compuesto de la modalidad 25, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-b**):



Fórmula (**V-b**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

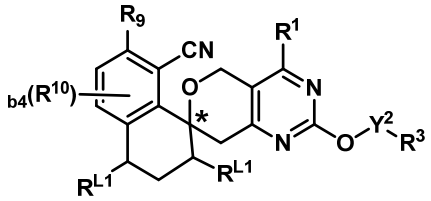
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 28: El compuesto de cualquiera de las modalidades 25-27, en donde $\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$ (por ejemplo, $-CH_2-$).

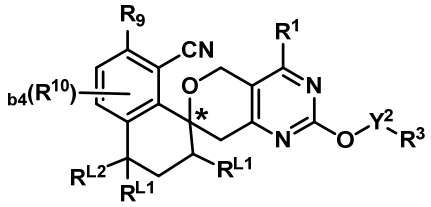
Modalidad 29: El compuesto de cualquiera de las modalidades 25-28, en donde $\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$, en donde el par de $\mathbf{R^L}$ en átomo(s) de carbono del anillo diferentes tomados junto con el átomo(s) de anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}.

Modalidad 30: El compuesto de cualquiera de las modalidades 25-28, en donde $\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; y $\mathbf{X^3}$ es $C(\mathbf{R^L})_2$, en donde el par de $\mathbf{R^L}$ en átomo(s) de carbono del anillo diferentes tomados junto con el átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}; y el $\mathbf{R^L}$ restante es alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Modalidad 31: El compuesto de cualquiera de las modalidades 25-27, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**V-c**) o fórmula (**V-d**):



Fórmula (**V-c**)



Fórmula (**V-d**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

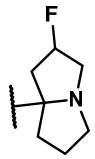
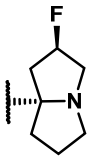
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

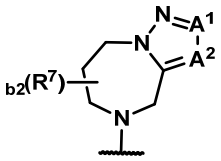
el par de $\mathbf{R^{L1}}$ tomado junto con el átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}, y

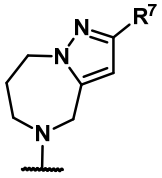
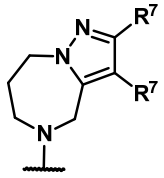
$\mathbf{R^{L2}}$ es alquilo C_{1-2} sustituido opcionalmente con 1-3 F.

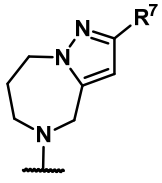
Modalidad 32: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-31, en donde $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno,

en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 **R^a**.

Modalidad 33: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-32, en donde **R^3** es  (por ejemplo, ).

Modalidad 34: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-33, en donde **R^1** es  , en donde **b2** es 0, 1 o 2, y **A^1** y **A^2** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C**R^7**.

Modalidad 35: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-34, en donde **R^1** es  o  .

Modalidad 36: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-35, en donde **R^1** es  ; y **R^7** se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N(**R^f**)$_2$, C(O)N(alquilo C$_{1-3}$)**R^{b1}**, -C(O)N(H)**R^{b1}**, **R^{b1}**, y C(O)**R^{b1}**.

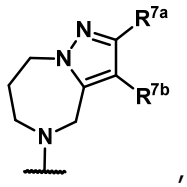
Modalidad 37: El compuesto de la modalidad 36, en donde **R^7** se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

Modalidad 38: El compuesto de cualquiera de las modalidades 35-37, en donde $\mathbf{R^7}$ es C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$.

Modalidad 39: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-35, en donde $\mathbf{R^1}$ es 

, en donde $\mathbf{R^{7a}}$ y $\mathbf{R^{7b}}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{R^7}$.

Modalidad 40: El compuesto de la modalidad 39, en donde $\mathbf{R^{7a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$; y

$\mathbf{R^{7b}}$ es -halo, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

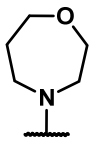
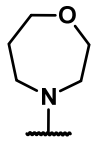
Modalidad 41: El compuesto de la modalidad 40, en donde $\mathbf{R^{7a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

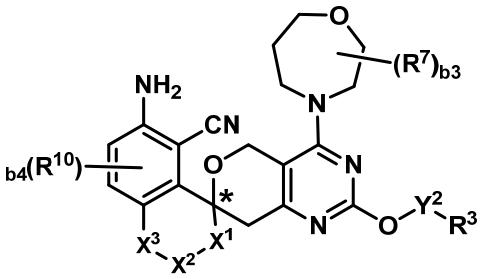
Modalidad 42: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-33, en donde $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 7-10 (por ejemplo, 7) miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, un átomo de oxígeno del anillo y ningún heteroátomo del anillo adicional, en donde el heterociclilo de 7-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$.

Modalidad 43: El compuesto de la modalidad 42, en donde $\mathbf{R^1}$ es  sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo (por ejemplo, $\mathbf{R^1}$ es ).

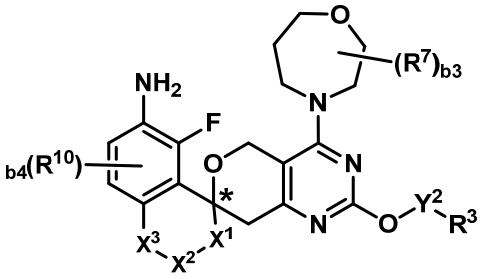
Modalidad 44: El compuesto de la modalidad 43, en donde cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$, en donde:

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

Modalidad 45: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**II-a1**), o (**II-b1**):



Fórmula (**II-a1**)



Fórmula (**II-b1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

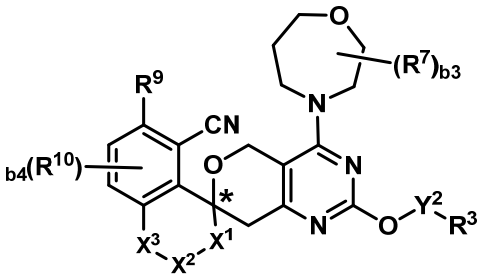
b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$; y

b1 es 0, 1 o 2.

Modalidad 46: El compuesto de la modalidad 4, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**III-1**):



Fórmula (**III-1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

b3 es 0, 1, 2 o 3;

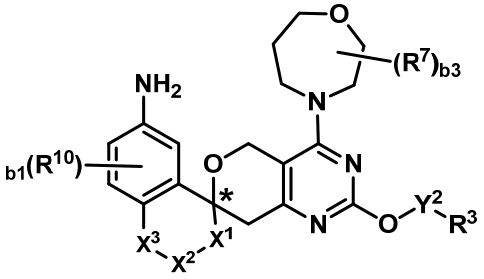
$\mathbf{X^1}$ es CH_2;

X^2 y **X^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$; y

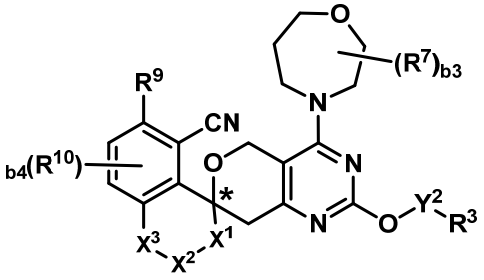
b1 es 0, 1 o 2.

Modalidad 47: El compuesto de la modalidad 46, en donde **R^9** es NR^dR^e (por ejemplo, $-NH_2$).

Modalidad 48: El compuesto de la modalidad 17, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-a1**), o (**IV-b1**):



Fórmula (**IV-a1**)



Fórmula (**IV-b1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

b1 es 0, 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

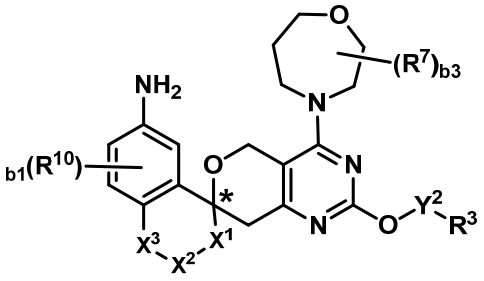
b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2;

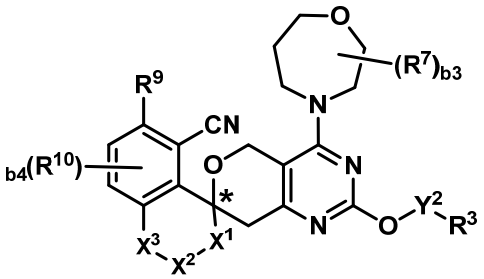
uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$; y el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es CH_2 u O.

Modalidad 49: El compuesto de la modalidad 48, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 50: El compuesto de la modalidad 25, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**V-a1**), o (**V-b1**):



Fórmula (**V-a1**)



Fórmula (**V-b1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

b1 es 0, 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$, en donde:

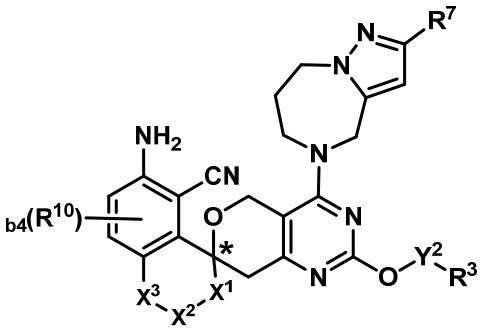
un par de $\mathbf{R^L}$ en diferentes átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}; y

el $\mathbf{R^L}$ restante, si está presente, es alquilo C_{1-2} sustituido opcionalmente con 1-3 F.

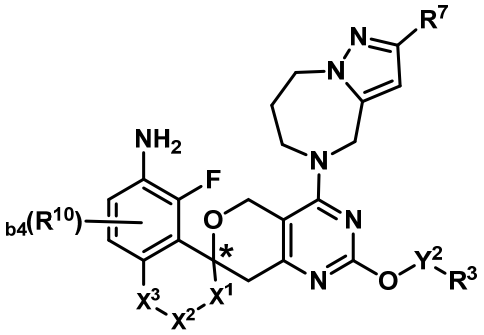
Modalidad 51: El compuesto de cualquiera de las modalidades 45-51, en donde **b3** es 0.

Modalidad 52: El compuesto de cualquiera de las modalidades 45-52, en donde **b3** es 1 o 2; y cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$, en donde cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

Modalidad 53: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**II-a2**), o (**II-b2**):



Fórmula (**II-a2**)



Fórmula (**II-b2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

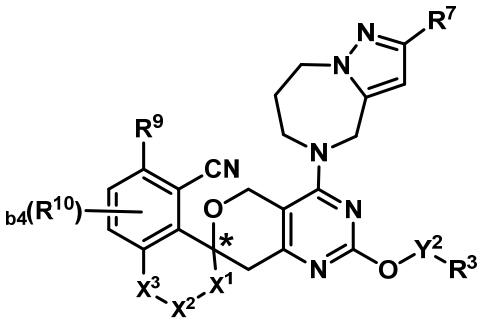
R^7 se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(R^f)_2$, $C(O)N$(alquilo C_{1-3})R^{b1}, $-C(O)N(H)R^{b1}$, R^{b1}, y $C(O)R^{b1}$;

X^1 es CH_2;

X^2 y **X^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$; y

b1 es 0, 1 o 2.

Modalidad 54: El compuesto de la modalidad 4, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**III-2**):



Fórmula (**III-2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c**;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(R^f)_2$, $C(O)N$(alquilo C_{1-3})R^{b1}, $-C(O)N(H)R^{b1}$, R^{b1}, y $C(O)R^{b1}$;

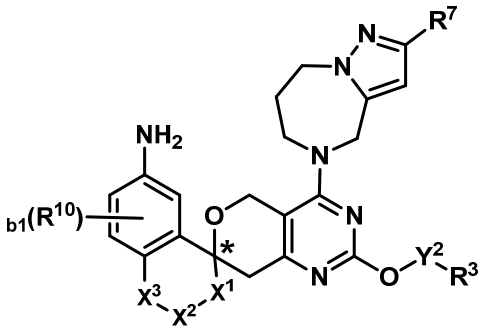
X^1 es CH_2;

X^2 y X^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$; y

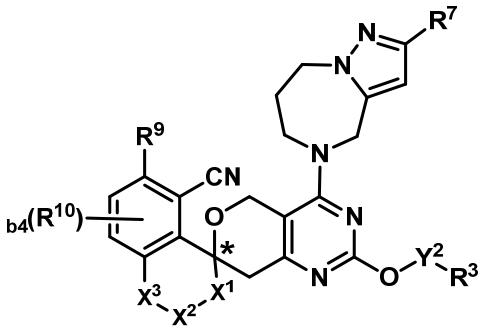
b1 es 0, 1 o 2.

Modalidad 55: El compuesto de la modalidad 54, en donde R^9 es NR^dR^e (por ejemplo, $-NH_2$).

Modalidad 56: El compuesto de la modalidad 17, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-a2**), o (**IV-b2**):



Fórmula (**IV-a2**)



Fórmula (**IV-b2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

b1 es 0, 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

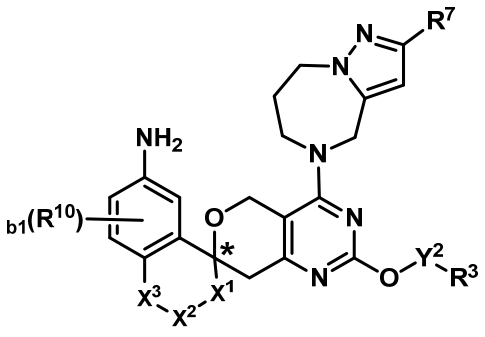
$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$, $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y $C(O)\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2;

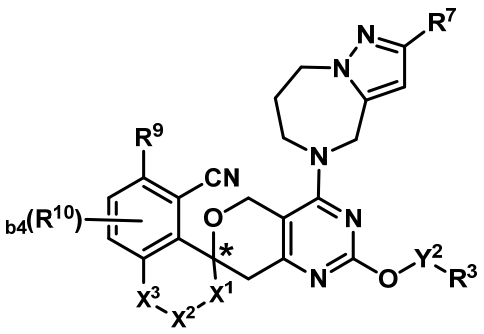
uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$; y el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es CH_2 u O.

Modalidad 57: El compuesto de la modalidad 56, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 58: El compuesto de la modalidad 25, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**V-a2**), o (**V-b2**):



Fórmula (**V-a2**)



Fórmula (**V-b2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

b1 es 0, 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$, $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y $C(O)\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$, en donde:

un par de $\mathbf{R^L}$ en diferentes átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}; y

el $\mathbf{R^L}$ restante, si está presente, es alquilo C_{1-2} sustituido opcionalmente con 1-3 F.

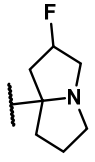
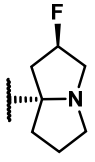
Modalidad 59: El compuesto de cualquiera de las modalidades 50-58, en donde $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$ o $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) $C(O)\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

Modalidad 60: El compuesto de cualquiera de las modalidades 45-59, en donde $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

Modalidad 61: El compuesto de la modalidad 60, en donde $\mathbf{R^3}$ es  (por ejemplo, ).

Modalidad 62: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-61, en donde el átomo de carbono del anillo marcado con * tiene estereoquímica (*S*).

Modalidad 63: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto de fórmula (**II**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **139**, **139a**, **139b**, **139c**, **158**, **158a**, **158b**, **158c**, **160**, **160a**, **161**, **161a**, **164**, **164a**, **164b**, **170**, **170a**, **171**, **171a**, **176**, **176a**, **176b**, **176c**, **176d**, **178**, **178a**, **178b**, **179**, **179a**, **180**, **180a**, **181**, y **181a** de la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 64: El compuesto de la modalidad 4, en donde el compuesto de fórmula (**III**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **158**, **158a**, **158b**, **158c**, **161**, **161a**, **176**, **176a**, **176b**, **176c**, **176d**, **177**, **177a**, **178**, **178a**, **178b**, **179**, **179a**, **180**, y **180a** de la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 65: El compuesto de la modalidad 17, en donde el compuesto de fórmula (**IV**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **124**, **124a**, **124b**, **125**, **125a**, **130**, **130a**, **131**, **131a**, **133**, **133a**, **133b**, **134**, **134a**, **138**, **138a**, **148**, **148a**, **162**, **162a**, **163**, **163a**, **175**, y **175a** de la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 66: El compuesto de la modalidad 25, en donde el compuesto de fórmula (**V**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **172** y **172a** de la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 67: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-66, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 68: Una proteína KRas desregulada unida no covalentemente con un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-66, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 69: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-66, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 67.

Modalidad 70: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto que lo necesita, el método comprende (a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-66, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 67.

Modalidad 71: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto, el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado como que tiene un cáncer que tiene una desregulación de KRas

una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-66 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 67.

Modalidad 72: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto, el método comprende:

(a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y

(b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-66 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 67.

Modalidad 73: El método de cualquiera de las modalidades 69-72, en donde el cáncer asociado a KRas es un cáncer asociado a KRas mutante.

Modalidad 74: El método de la modalidad 73, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12A, un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 75: El método de la modalidad 74, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 76: El método de la modalidad 74, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12D.

Modalidad 77: El método de la modalidad 74, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12R.

Modalidad 78: El método de la modalidad 74, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 79: El método de cualquiera de las modalidades 70 o 72, en donde la etapa de determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas incluye realizar un ensayo para detectar la desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación de KRas) en una muestra de tumor del sujeto.

Modalidad 80: El método de la modalidad 79, en donde detectar la desregulación de KRas incluye detectar un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una sustitución de glicina 12 en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una sustitución de glicina 12.

Modalidad 81: El método de la modalidad 80, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a alanina, cisteína, ácido aspártico, arginina, serina o valina.

Modalidad 82: El método de la modalidad 81, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a ácido aspártico.

Modalidad 83: El método de la modalidad 81, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a arginina.

Modalidad 84: El método de la modalidad 81, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a valina.

Modalidad 85: El método de cualquiera de las modalidades 79-84, que comprende obtener una muestra tumoral del sujeto.

Modalidad 86: El método de la modalidad 85, en donde la muestra tumoral es una muestra de biopsia.

Modalidad 87: El método de cualquiera de las modalidades 79-86, en donde el ensayo se selecciona del grupo que consiste en secuenciación, inmunohistoquímica y ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, e hibridación en situ por fluorescencia (FISH).

Modalidad 88: El método de la modalidad 87, en donde la secuenciación es pirosecuenciación o secuenciación de próxima generación.

Modalidad 89: El método de cualquiera de las modalidades 79-88, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: un cáncer hematológico, un cáncer de tejidos blandos, cáncer de las

vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, cáncer urotelial, cáncer de útero, y sus combinaciones.

Modalidad 90: El método de la modalidad 89, en donde el cáncer asociado a KRas es cáncer de páncreas.

Modalidad 91: El método de la modalidad 89, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: un cáncer hematológico, cáncer de cerebro, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer de timo, cáncer urotelial y cáncer de útero.

Modalidad 92: El método de la modalidad 89, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer de vejiga, cáncer de las vías biliares, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso,

cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular (por ejemplo, seminoma), cáncer de timo y cáncer de útero.

Modalidad 93: El método de la modalidad 89, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, leucemia, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer de páncreas y cáncer de riñón.

Modalidad 94: El método de cualquiera de las modalidades 79-93, que comprende administrar una terapia o agente terapéutico adicional al sujeto.

Modalidad 95: El método de la modalidad 94, en donde la terapia o agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes terapéuticos dirigidos a la vía Ras, agentes terapéuticos dirigidos a cinasas, inhibidores o degradantes de mTORC1, inhibidores o degradantes de YAP, inhibidores o degradantes del proteasoma, inhibidores o degradantes de HSP90, inhibidores o degradantes de la farnesil transferasa, inhibidores o degradantes de PTEN, inhibidores o degradantes de vías de transducción de señales, inhibidores de puntos de control, moduladores de la vía de apoptosis, agentes quimioterapéuticos, terapias dirigidas a la angiogénesis, agentes dirigidos a la inmunidad, radioterapia, y sus combinaciones.

Modalidad 96: Un método para un método para modular la actividad de la proteína KRas en una célula de mamífero, el método comprende poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-90, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 97: El método de la modalidad 96, en donde el contacto ocurre in vivo.

Modalidad 98: El método de la modalidad 96, en donde el contacto ocurre in vitro.

Modalidad 99: El método de la modalidad 96, en donde el contacto ocurre ex vivo.

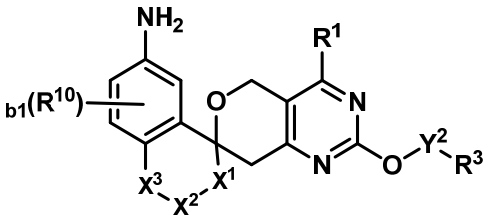
Modalidad 100: El método de cualquiera de las modalidades 96-99, en donde la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero.

Modalidad 101: El método de cualquiera de las modalidades 96-99, en donde la proteína KRas es una proteína KRas mutante.

Modalidad 102: El método de la modalidad 101, en donde la proteína KRas mutante es una proteína KRas mutante seleccionada del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V.

Modalidades P06

Modalidad 1: Un compuesto de fórmula (**II**):



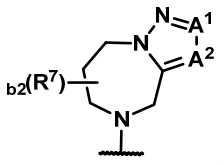
Fórmula (**II**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^Y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que

los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde: **b** es 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, $-S(O)_{0-2}-$, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^dR^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O

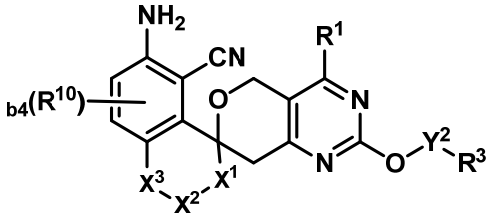
haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

Modalidad 2: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**II-a**):



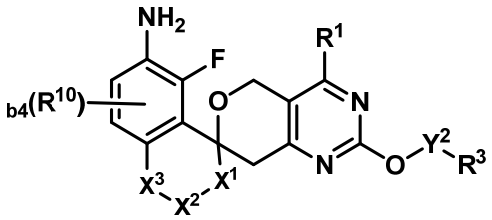
Fórmula (**II-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c**.

Modalidad 3: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**II-b**):



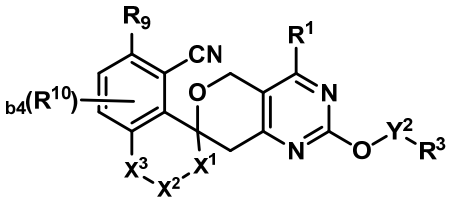
Fórmula (**II-b**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c**.

Modalidad 4: Un compuesto de fórmula (**III**):



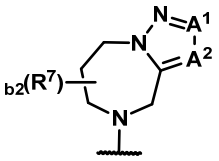
Fórmula (**III**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, -OH, y halo;

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^Y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_2$-.

Modalidad 5: El compuesto de la modalidad 4, en donde $\mathbf{R^9}$ es $-NH_2$; y cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 6: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2 o $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 7: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 8: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son ambos CH_2.

Modalidad 9: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7, en donde al menos uno (por ejemplo, uno) de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$, y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 10: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7 o 9, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se

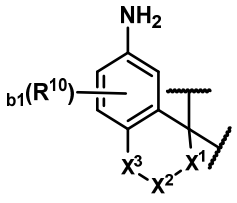
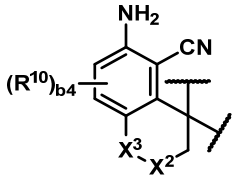
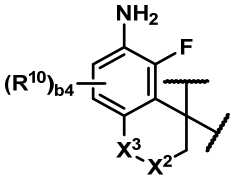
seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$, siempre y cuando 1-2 de X^2 y X^3 sea independientemente CHR^L o $C(R^L)_2$.

Modalidad 11: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7 o 9-10, en donde X^1 es CH_2; X^2 es CH_2; y X^3 es CHR^L.

Modalidad 12: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde uno de X^2 y X^3 es -O-; y el otro de X^2 y X^3 se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$.

Modalidad 13: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6 o 12, en donde X^2 es -O-; y X^3 se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$.

Modalidad 14: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-13, en donde cada R^L se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_3, CF_3, CHF_2, y CH_2F.

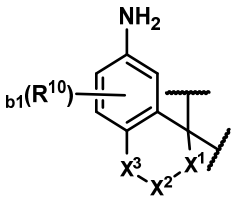
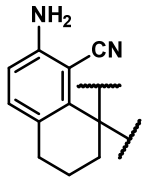
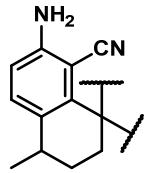
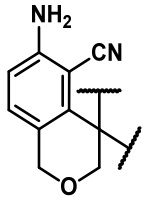
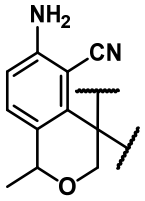
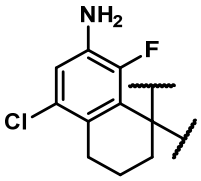
Modalidad 15: El compuesto de la modalidad 1, en donde la porción  se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde:

b4 es 0 o 1;

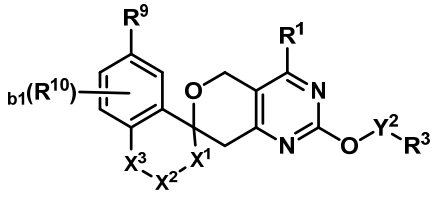
$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 16: El compuesto de la modalidad 15, en donde la porción  se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  , y  .

Modalidad 17: Un compuesto de fórmula (**IV**):



Fórmula (**IV**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando al menos uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

además, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$ y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

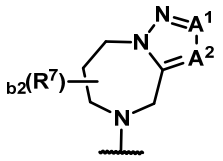
cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en $C(=O)NH$ y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye

opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

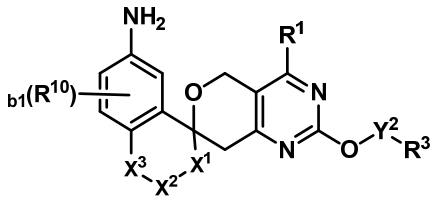
cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada **R^{g}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **R^{h}**, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada **R^{h}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2}$-.

Modalidad 18: El compuesto de la modalidad 17, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-a**):

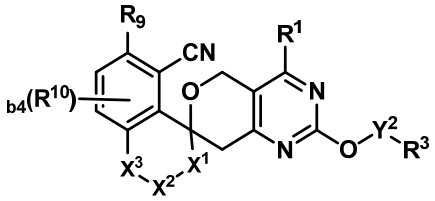


Fórmula (**IV-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^{c}**.

Modalidad 19: El compuesto de la modalidad 17, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-b**):



Fórmula (**IV-b**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

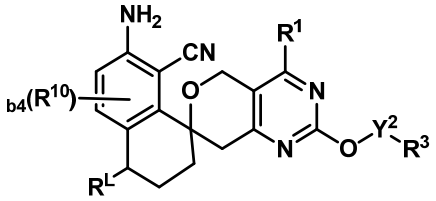
Modalidad 20: El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-19, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2.

Modalidad 21: El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-20, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 22: El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-20, en donde $\mathbf{X^2}$ es -O-; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 23: El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-22, en donde cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_3, CF_3, CHF_2, y CH_2F.

Modalidad 24: El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-19, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-c**):



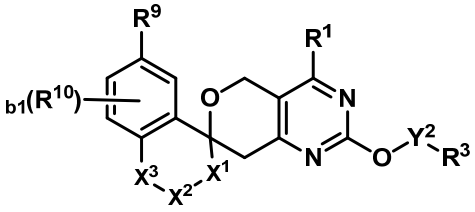
Fórmula (**IV-c**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 25: Un compuesto de fórmula (**V**):



Fórmula (**V**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando 2-3 de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sean independientemente $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6}; y

cada $\mathbf{R^L}$ adicional se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

b1 es 0, 1 o 2;

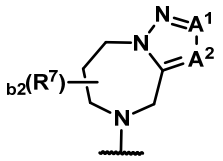
$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$ y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en $C(=O)NH$ y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^Y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) -N$\mathbf{R^d R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-(\mathbf{L^b})_b-\mathbf{R^{b1}}$ y $-\mathbf{R^{b1}}$, en donde: **b** es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

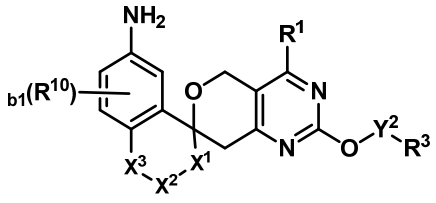
cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3},

haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

Modalidad 26: El compuesto de la modalidad 25, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**V-a**):

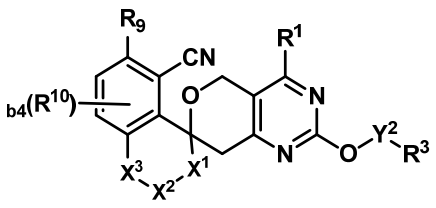


Fórmula (**V-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 27: El compuesto de la modalidad 25, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-b**):



Fórmula (**V-b**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

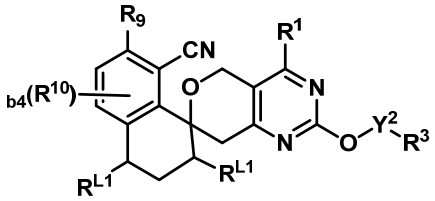
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 28: El compuesto de cualquiera de las modalidades 25-27, en donde $\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$ (por ejemplo, $-CH_2-$).

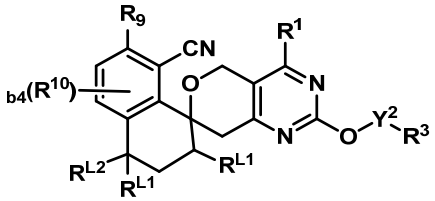
Modalidad 29: El compuesto de cualquiera de las modalidades 25-28, en donde $\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$, en donde el par de $\mathbf{R^L}$ en átomo(s) de carbono del anillo diferentes tomados junto con el átomo(s) de anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}.

Modalidad 30: El compuesto de cualquiera de las modalidades 25-28, en donde $\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; y $\mathbf{X^3}$ es $C(\mathbf{R^L})_2$, en donde el par de $\mathbf{R^L}$ en átomo(s) de carbono del anillo diferentes tomados junto con el átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}; y el $\mathbf{R^L}$ restante es alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Modalidad 31: El compuesto de cualquiera de las modalidades 25-27, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**V-c**) o fórmula (**V-d**):



Fórmula (**V-c**)



Fórmula (**V-d**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

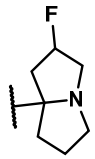
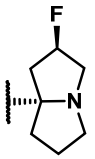
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

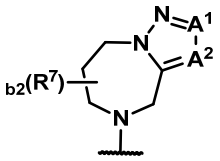
el par de $\mathbf{R^{L1}}$ tomado junto con el átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}, y

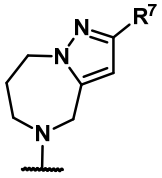
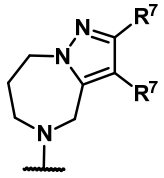
$\mathbf{R^{L2}}$ es alquilo C_{1-2} sustituido opcionalmente con 1-3 F.

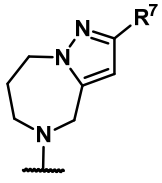
Modalidad 32: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-31, en donde $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno,

en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 **R^a**.

Modalidad 33: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-32, en donde **R^3** es  (por ejemplo, ).

Modalidad 34: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-33, en donde **R^1** es  , en donde **b2** es 0, 1 o 2, y **A^1** y **A^2** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C**R^7**.

Modalidad 35: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-34, en donde **R^1** es  o  .

Modalidad 36: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-35, en donde **R^1** es  ; y **R^7** se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N(**R^f**)$_2$, C(O)N(alquilo C$_{1-3}$)**R^{b1}**, -C(O)N(H)**R^{b1}**, **R^{b1}**, y C(O)**R^{b1}**.

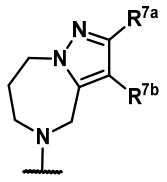
Modalidad 37: El compuesto de la modalidad 36, en donde **R^7** se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

Modalidad 38: El compuesto de cualquiera de las modalidades 35-37, en donde $\mathbf{R^7}$ es C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$.

Modalidad 39: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-35, en donde $\mathbf{R^1}$ es 

, en donde $\mathbf{R^{7a}}$ y $\mathbf{R^{7b}}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{R^7}$.

Modalidad 40: El compuesto de la modalidad 39, en donde $\mathbf{R^{7a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$; y

$\mathbf{R^{7b}}$ es -halo, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

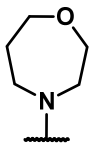
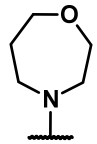
Modalidad 41: El compuesto de la modalidad 40, en donde $\mathbf{R^{7a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

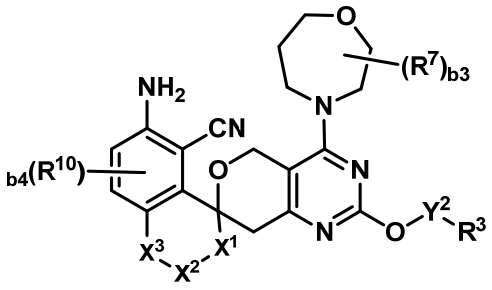
Modalidad 42: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-33, en donde $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 7-10 (por ejemplo, 7) miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, un átomo de oxígeno del anillo y ningún heteroátomo del anillo adicional, en donde el heterociclilo de 7-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$.

Modalidad 43: El compuesto de la modalidad 42, en donde $\mathbf{R^1}$ es  sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo (por ejemplo, $\mathbf{R^1}$ es ).

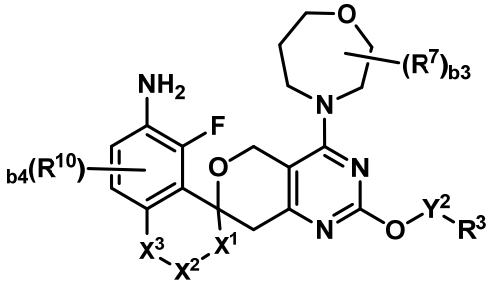
Modalidad 44: El compuesto de la modalidad 43, en donde cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$, en donde:

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

Modalidad 45: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**II-a1**), o (**II-b1**):



Fórmula (**II-a1**)



Fórmula (**II-b1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

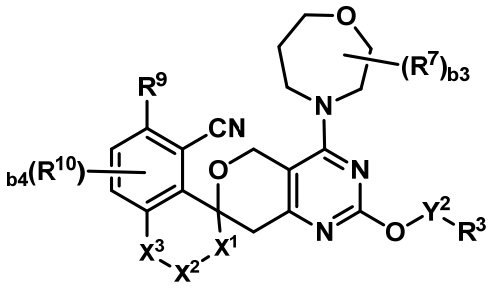
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2; y

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 46: El compuesto de la modalidad 4, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**III-1**):



Fórmula (**III-1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

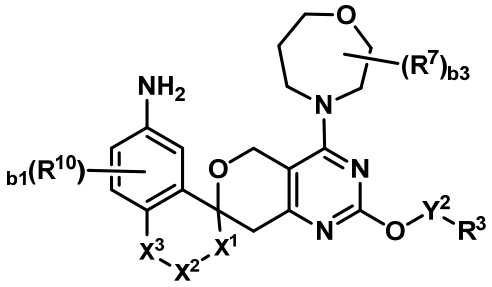
b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2; y

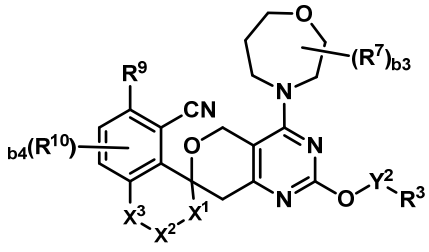
$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 47: El compuesto de la modalidad 46, en donde R^9 es NR^dR^e (por ejemplo, $-NH_2$).

Modalidad 48: El compuesto de la modalidad 17, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-a1**), o (**IV-b1**):



Fórmula (**IV-a1**)



Fórmula (**IV-b1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

b1 es 0, 1 o 2;

cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 R^c;

b3 es 0, 1, 2 o 3;

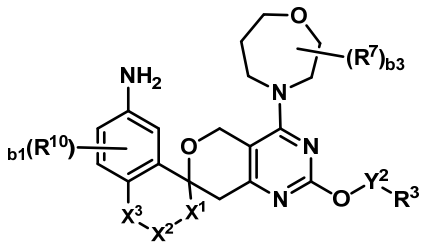
$\mathbf{X^1}$ es CH_2;

uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$; y

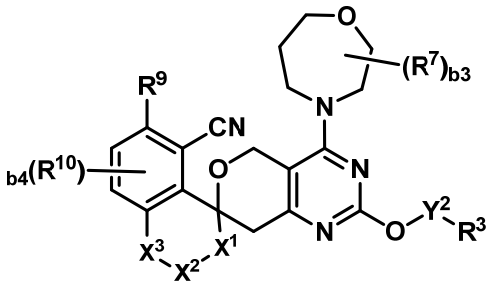
el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es CH_2 u O.

Modalidad 49: El compuesto de la modalidad 48, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 50: El compuesto de la modalidad 25, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**V-a1**), o (**V-b1**):



Fórmula (**V-a1**)



Fórmula (**V-b1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

b1 es 0, 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$, en donde:

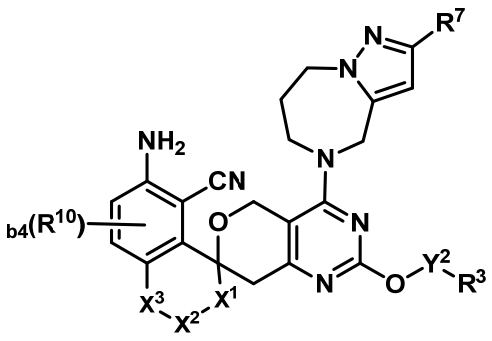
un par de $\mathbf{R^L}$ en diferentes átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}; y

el $\mathbf{R^L}$ restante, si está presente, es alquilo C_{1-2} sustituido opcionalmente con 1-3 F.

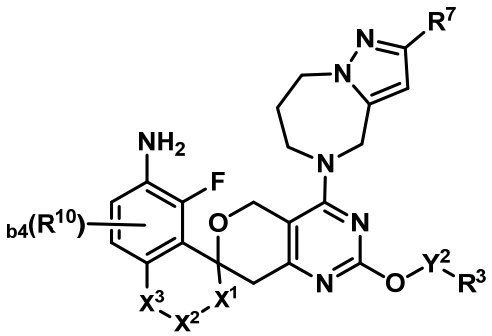
Modalidad 51: El compuesto de cualquiera de las modalidades 45-50, en donde **b3** es 0.

Modalidad 52: El compuesto de cualquiera de las modalidades 45-51, en donde **b3** es 1 o 2; y cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$, en donde cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

Modalidad 53: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**II-a2**), o (**II-b2**):



Fórmula (**II-a2**)



Fórmula (**II-b2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

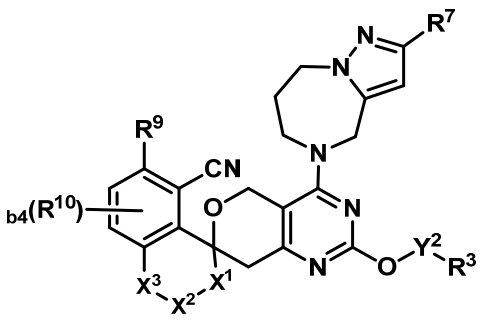
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$, $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y $C(O)\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2; y

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 54: El compuesto de la modalidad 4, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**III-2**):



Fórmula (**III-2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

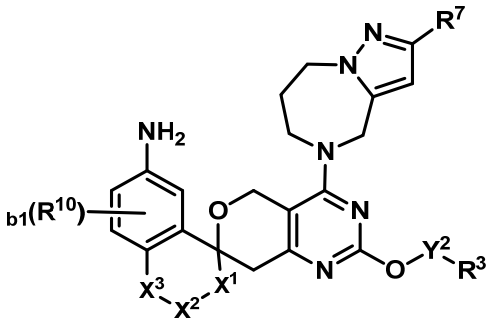
$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$, $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y $C(O)\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2; y

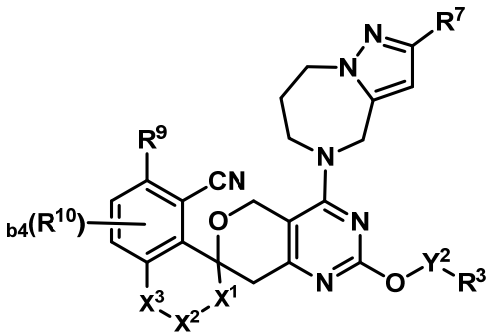
$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 55: El compuesto de la modalidad 54, en donde $\mathbf{R^9}$ es $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$ (por ejemplo, $-NH_2$).

Modalidad 56: El compuesto de la modalidad 17, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-a2**), o (**IV-b2**):



Fórmula (**IV-a2**)



Fórmula (**IV-b2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

b1 es 0, 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$, $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y $C(O)\mathbf{R^{b1}}$;

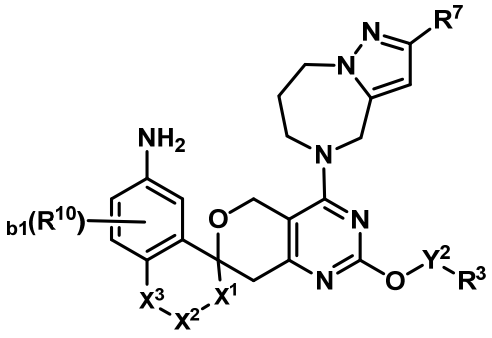
$\mathbf{X^1}$ es CH_2;

uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$; y

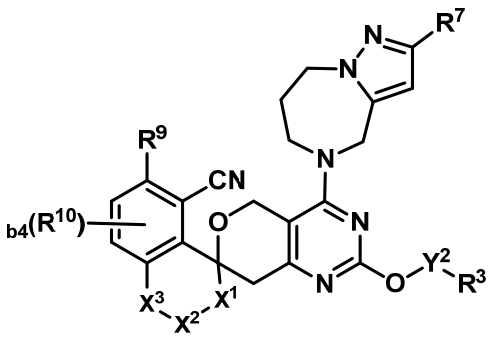
el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es CH_2 u O.

Modalidad 57: El compuesto de la modalidad 56, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 58: El compuesto de la modalidad 25, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**V-a2**), o (**V-b2**):



Fórmula (**V-a2**)



Fórmula (**V-b2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

b1 es 0, 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$, $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y $C(O)\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$, en donde:

un par de $\mathbf{R^L}$ en diferentes átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}; y

el $\mathbf{R^L}$ restante, si está presente, es alquilo C_{1-2} sustituido opcionalmente con 1-3 F.

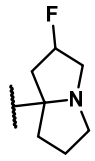
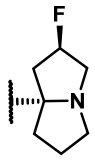
Modalidad 59: El compuesto de cualquiera de las modalidades 50-58, en donde $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en:

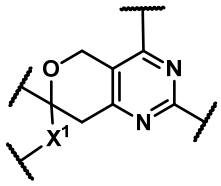
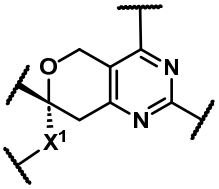
(a) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$ o $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{g}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

Modalidad 60: El compuesto de cualquiera de las modalidades 45-59, en donde $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

Modalidad 61: El compuesto de la modalidad 60, en donde $\mathbf{R^3}$ es  (por ejemplo, ).

Modalidad 62: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-61, en donde la porción  es  .

Modalidad 63: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto de fórmula (**II**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **139**, **139a**, **139b**, **139c**,

158, **158a**, **158b**, **158c**, **160**, **160a**, **161**, **161a**, **161b**, **161c**, **164**, **164a**, **164b**, **170**, **170a**, **171**, **171a**, **176**, **176a**, **176b**, **176c**, **176d**, **176e**, **178**, **178a**, **178b**, **179**, **179a**, **179b**, **179d**, **179e**, **179f**, **180**, **180a**, **180b**, **180c**, **181**, **181a**, **183**, **183a**, **185**, y **185a** como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

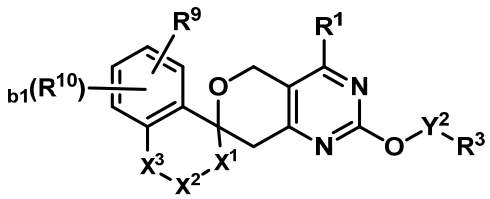
Modalidad 64: El compuesto de la modalidad 4, en donde el compuesto de fórmula (**III**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **158**, **158a**, **158b**, **158c**, **161**, **161a**, **161b**, **161c**, **176**, **176a**, **176b**, **176c**, **176d**, **176e**, **177**, **177a**, **178**, **178a**, **178b**, **179**, **179a**, **179b**, **179d**, **179e**, **179f**, **180**, **180a**, **180b**, **180c**, **184**, **184b**, y **184c** como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 65: El compuesto de la modalidad 17, en donde el compuesto de fórmula (**IV**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **124**, **124a**, **124b**, **124c**, **124d**, **124e**, **124f**, **125**, **125a**, **130**, **130a**, **130b**, **130c**, **131**, **131a**, **131b**, **133**, **133a**, **133b**, **134**, **134a**, **138**, **138a**, **148**, **148a**, **162**, **162a**, **162b**, **162c**, **162d**, **163**, **163a**, **175**, **175a**, **176**, **176a**, **176b**, **176c**, **176d**, **176e**, **177**, **177a**, **178**, **178a**, **178b**, **179**, **179a**, **179b**, **179d**, **179e**, **179f**, **182**, **182a**, **182b**, y **182c** como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 66: El compuesto de la modalidad 25, en donde el compuesto de fórmula (**V**) se selecciona del grupo

que consiste en los compuestos núms. **172**, **172a**, **172b**, y **172c** como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 67: Un compuesto de fórmula (**VI**):



Fórmula (**VI**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

R^1 es un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -CN, -(alquileno C_{1-3})-CN, o -(cicloalquileno C_{3-6})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 **R^7**;

en donde cada **R^7** se selecciona independientemente del grupo que consiste en **R^a** y **R^b**;

X^1 se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_{0-2}$, CH_2, CHR^L, $C(R^L)_2$, y O;

X^2 y **X^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CHR^L, $C(R^L)_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de **X^1**, **X^2** y **X^3** del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, $N\mathbf{R^d R^e}$, -OH, y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada **R^{g}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **R^{h}**, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada **R^{h}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2}$-.

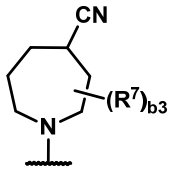
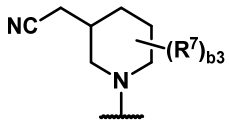
Modalidad 68: El compuesto de la modalidad 67, en donde **R^{1}** es un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -CN o –(alquileno C_{1-3})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye además opcionalmente con 1-3 **R^{7}**.

Modalidad 69: El compuesto de la modalidad 67 o 68, en donde **R^{1}** es un heterociclilo de 6-8 miembros sustituido con -CN o –(alquileno C_{1-3})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde:

el heterociclilo tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 átomo de oxígeno del anillo; y

el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 **R^{7}**.

Modalidad 70: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-69, en donde cada **R^{7}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^{c}**.

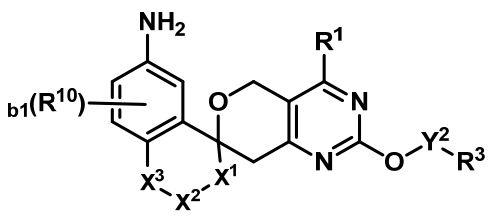
Modalidad 71: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-69, en donde **R^1** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde **b3** es 0, 1, o 2.

Modalidad 72: El compuesto de la modalidad 71, en donde cada **R^7** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c** (por ejemplo, alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 -F).

Modalidad 73: El compuesto de la modalidad 71 o 72, en donde **b3** es 0.

Modalidad 74: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-73, en donde **R^9** es -N**R^d****R^e** u OH (por ejemplo, $-NH_2$).

Modalidad 75: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-74, en donde el compuesto de fórmula (**VI**) es un compuesto de fórmula (**VI-a**):



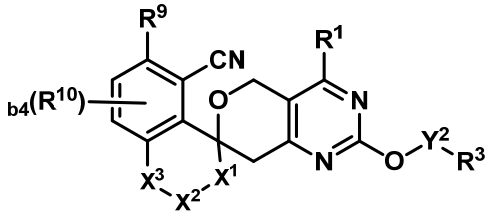
Fórmula (**VI-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c**.

Modalidad 76: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-75, en donde **b1** es 1 o 2.

Modalidad 77: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-73, en donde el compuesto de fórmula (**VI**) es un compuesto de fórmula (**VI-b**):



Fórmula (**VI-b**)

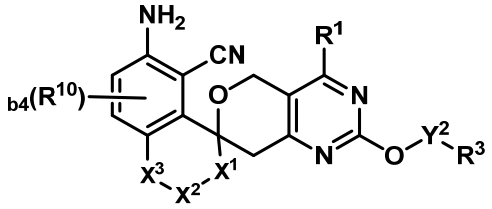
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c**.

Modalidad 78: El compuesto de la modalidad 77, en donde **R^9** es -N**R^d****R^e**.

Modalidad 79: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-78, en donde el compuesto de fórmula (**VI**) es un compuesto de fórmula (**VI-c**):



Fórmula (**VI-c**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 80: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-79, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2 o $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 81: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-80, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 82: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-81, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son ambos CH_2.

Modalidad 83: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-81, en donde al menos uno (por ejemplo, uno) de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$, y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 84: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-81 u 83, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$, siempre y cuando 1-2 de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea independientemente $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$.

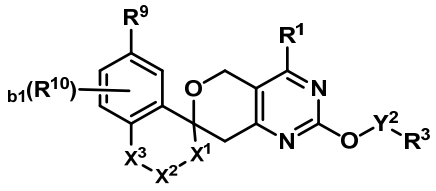
Modalidad 85: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-81 u 83-84, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 86: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-80, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es -O-; y el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 87: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-80 u 86, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; $\mathbf{X^2}$ es -O-; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 88: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-87, en donde cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_3, CF_3, CHF_2, y CH_2F.

Modalidad 89: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-73, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**VI-d**):



Fórmula (**VI-d**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

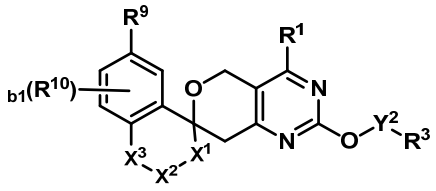
X^1 se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_{0-2}$, CH_2, CHR^L, $C(R^L)_2$, y O;

X^2 y **X^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CHR^L, $C(R^L)_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando al menos uno de **X^1**, **X^2** y **X^3** sea CHR^L o $C(R^L)_2$; y

además, siempre y cuando no se seleccione más de uno de **X^1**, **X^2** y **X^3** del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$; y

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c**.

Modalidad 90: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-73, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**VI-e**):



Fórmula (**VI-e**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

X^1 se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_{0-2}$, CH_2, CHR^L, $C(R^L)_2$, y O;

X^2 y **X^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CHR^L, $C(R^L)_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando 2-3 de **X^1**, **X^2** y **X^3** sean independientemente CHR^L o $C(R^L)_2$;

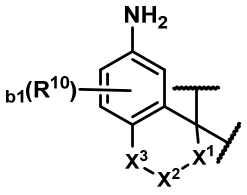
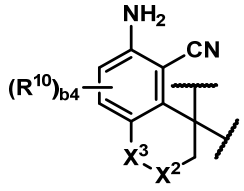
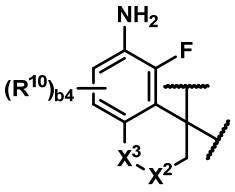
un par de **R^L** en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6}; y

cada **R^L** adicional se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c**; y

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c**.

Modalidad 91: El compuesto de la modalidad 89 o 90, en donde **R^9** es NH_2.

Modalidad 92: El compuesto de cualquiera de las modalidades 89-91, en donde **b1** es 1 o 2.

Modalidad 93: El compuesto de cualquiera de las modalidades 89-92, en donde la porción  se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde:

b4 es 0 o 1;

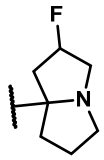
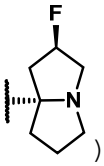
X^2 es -O- o $-CH_2-$;

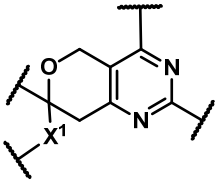
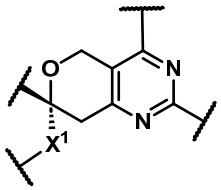
X^3 es $-CH_2-$ o $-CHR^L-$, en donde **R^L** es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c**.

Modalidad 94: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-93, en donde **Y^2** es $-CH_2-$; y **R^3** es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno,

en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 **Rª**.

Modalidad 95: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-94, en donde $\mathbf{R^3}$ es  (por ejemplo, ).

Modalidad 96: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-95, en donde la porción  es 

Modalidad 97: El compuesto de la modalidad 67, en donde el compuesto de fórmula (**VI**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **149**, **149a**, **149b**, **149c**, **173**, **173a**, **174**, **174a**, **186**, **186a**, **186b**, y **186c** como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 98: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-

97, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 99: Una proteína KRas desregulada unida no covalentemente con un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-97, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 100: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-97, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 98.

Modalidad 101: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto que lo necesita, el método comprende (a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-97, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 98.

Modalidad 102: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto, el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado como que tiene un cáncer que tiene una desregulación de KRas una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-97 o una sal

farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 98.

Modalidad 103: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto, el método comprende:

(a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y

(b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-97 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 98.

Modalidad 104: El método de cualquiera de las modalidades 100-103, en donde el cáncer asociado a KRas es un cáncer asociado a KRas mutante.

Modalidad 105: El método de la modalidad 104, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12A, un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 106: El método de la modalidad 105, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 107: El método de la modalidad 105, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12D.

Modalidad 108: El método de la modalidad 105, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12R.

Modalidad 109: El método de la modalidad 105, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 110: El método de cualquiera de las modalidades 101 o 103, en donde la etapa de determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas incluye realizar un ensayo para detectar la desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación de KRas) en una muestra de tumor del sujeto.

Modalidad 111: El método de la modalidad 110, en donde detectar la desregulación de KRas incluye detectar un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una sustitución de glicina 12 en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una sustitución de glicina 12.

Modalidad 112: El método de la modalidad 111, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a alanina, cisteína, ácido aspártico, arginina, serina o valina.

Modalidad 113: El método de la modalidad 112, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a ácido aspártico.

Modalidad 114: El método de la modalidad 112, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a arginina.

Modalidad 115: El método de la modalidad 112, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a valina.

Modalidad 116: El método de cualquiera de las modalidades 110-115, que comprende obtener una muestra tumoral del sujeto.

Modalidad 117: El método de la modalidad 116, en donde la muestra tumoral es una muestra de biopsia.

Modalidad 118: El método de cualquiera de las modalidades 110-117, en donde el ensayo se selecciona del grupo que consiste en secuenciación, inmunohistoquímica y ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, e hibridación en situ por fluorescencia (FISH).

Modalidad 119: El método de la modalidad 118, en donde la secuenciación es pirosecuenciación o secuenciación de próxima generación.

Modalidad 120: El método de cualquiera de las modalidades 100-119, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: un cáncer hematológico, un cáncer de tejidos blandos, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer

de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, cáncer urotelial, cáncer de útero, y sus combinaciones.

Modalidad 121: El método de la modalidad 120, en donde el cáncer asociado a KRas es cáncer de páncreas.

Modalidad 122: El método de la modalidad 120, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: un cáncer hematológico, cáncer de cerebro, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer de timo, cáncer urotelial y cáncer de útero.

Modalidad 123: El método de la modalidad 120, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer de vejiga, cáncer de las vías biliares, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular (por ejemplo, seminoma), cáncer de timo y cáncer de útero.

Modalidad 124: El método de la modalidad 120, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, leucemia, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer de páncreas y cáncer de riñón.

Modalidad 125: El método de cualquiera de las modalidades 110-124, que comprende administrar una terapia o agente terapéutico adicional al sujeto.

Modalidad 126: El método de la modalidad 125, en donde la terapia o agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes terapéuticos dirigidos a la vía Ras, agentes terapéuticos dirigidos a cinasas, inhibidores o degradantes de mTORC1, inhibidores o degradantes de YAP, inhibidores o degradantes del proteasoma, inhibidores o degradantes de HSP90, inhibidores o degradantes de la farnesil transferasa, inhibidores o degradantes de PTEN, inhibidores o degradantes de vías de transducción de señales, inhibidores de puntos de control, moduladores de la vía de apoptosis, agentes quimioterapéuticos, terapias dirigidas a la angiogénesis, agentes dirigidos a la inmunidad, radioterapia, y sus combinaciones.

Modalidad 127: Un método para un método para modular la actividad de la proteína KRas en una célula de mamífero, el método comprende poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de

cualquiera de las modalidades 1-90, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 128: El método de la modalidad 127, en donde el contacto ocurre in vivo.

Modalidad 129: El método de la modalidad 127, en donde el contacto ocurre in vitro.

Modalidad 130: El método de la modalidad 127, en donde el contacto ocurre ex vivo.

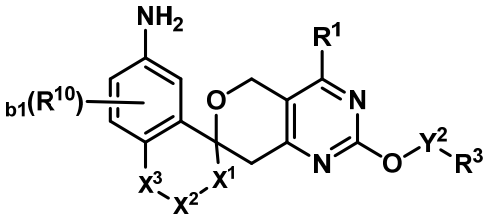
Modalidad 131: El método de cualquiera de las modalidades 127-130, en donde la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero.

Modalidad 132: El método de cualquiera de las modalidades 127-131, en donde la proteína KRas es una proteína KRas mutante.

Modalidad 133: El método de la modalidad 132, en donde la proteína KRas mutante es una proteína KRas mutante seleccionada del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V.

Modalidades P07

Modalidad 1: Un compuesto de fórmula (**II**):



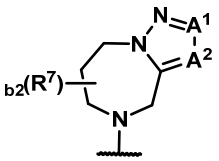
Fórmula (**II**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 **R**^{7};

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 **R**^{7} en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y **A**^{1} y **A**^{2} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C**R**^{7};

cada **R**^{7} se selecciona independientemente del grupo que consiste en **R**^{a} y **R**^{b};

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^Y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno

de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, $-S(O)_{0-2}-$, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}),

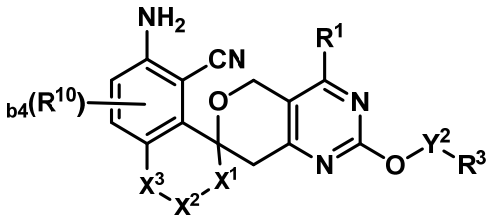
$S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

Modalidad 2: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**II-a**):



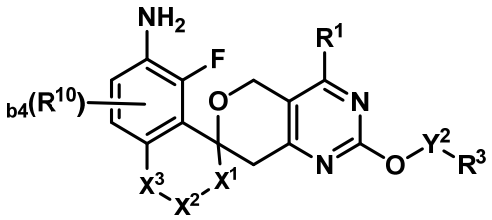
Fórmula (**II-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^{c}**.

Modalidad 3: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**II-b**):



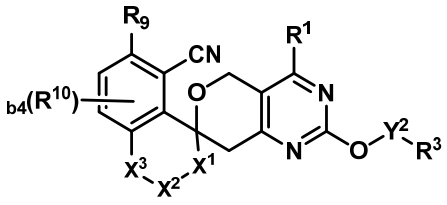
Fórmula (**II-b**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^{c}**.

Modalidad 4: Un compuesto de fórmula (**III**):



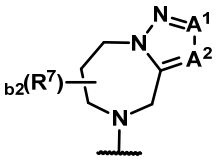
Fórmula (**III**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

R^{1} se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y $C\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, -OH, y halo;

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^Y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-(\mathbf{L^b})_b-\mathbf{R^{b1}}$ y $-\mathbf{R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_2$-.

Modalidad 5: El compuesto de la modalidad 4, en donde $\mathbf{R^9}$ es $-NH_2$; y cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 6: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2 o $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 7: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 8: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son ambos CH_2.

Modalidad 9: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7, en donde al menos uno (por ejemplo, uno) de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$, y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 10: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7 o 9, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se

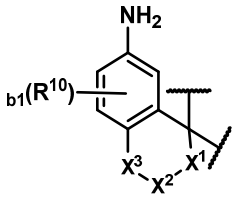
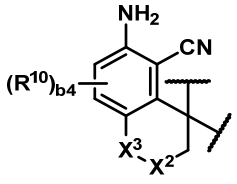
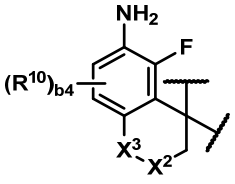
seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$, siempre y cuando 1-2 de X^2 y X^3 sea independientemente CHR^L o $C(R^L)_2$.

Modalidad 11: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7 o 9-10, en donde X^1 es CH_2; X^2 es CH_2; y X^3 es CHR^L.

Modalidad 12: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde uno de X^2 y X^3 es -O-; y el otro de X^2 y X^3 se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$.

Modalidad 13: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6 o 12, en donde X^2 es -O-; y X^3 se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, CHR^L, y $C(R^L)_2$.

Modalidad 14: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-13, en donde cada R^L se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_3, CF_3, CHF_2, y CH_2F.

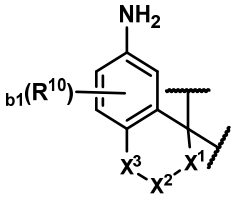
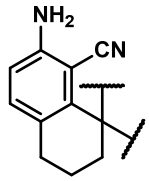
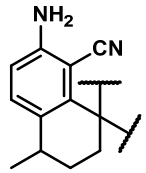
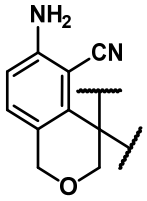
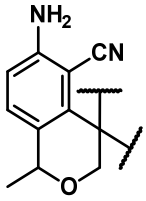
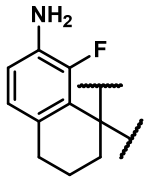
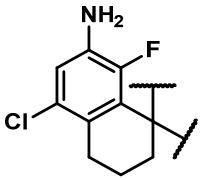
Modalidad 15: El compuesto de la modalidad 1, en donde la porción  se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde:

b4 es 0 o 1;

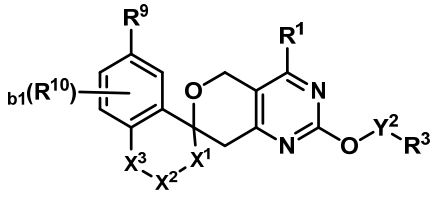
$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 16: El compuesto de la modalidad 15, en donde la porción  se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  , y  .

Modalidad 17: Un compuesto de fórmula (**IV**):



Fórmula (**IV**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando al menos uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

además, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$ y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

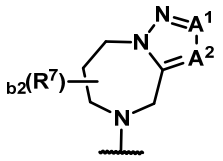
cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en $C(=O)NH$ y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye

opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

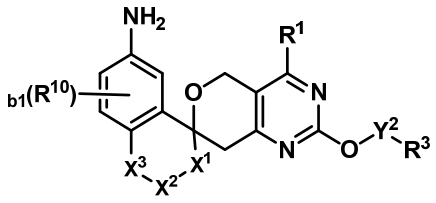
cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada **R^{g}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **R^{h}**, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada **R^{h}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2}$-.

Modalidad 18: El compuesto de la modalidad 17, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-a**):

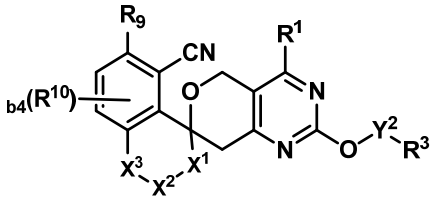


Fórmula (**IV-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^{c}**.

Modalidad 19: El compuesto de la modalidad 17, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-b**):



Fórmula (**IV-b**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

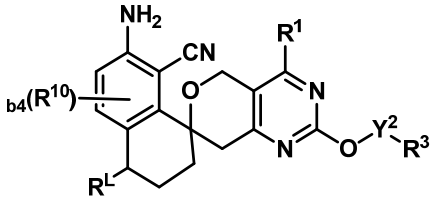
Modalidad 20: El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-19, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2.

Modalidad 21: El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-20, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 22: El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-20, en donde $\mathbf{X^2}$ es -O-; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 23: El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-22, en donde cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_3, CF_3, CHF_2, y CH_2F.

Modalidad 24: El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-19, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-c**):



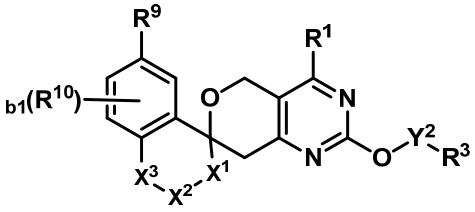
Fórmula (**IV-c**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 25: Un compuesto de fórmula (**V**):



Fórmula (**V**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando 2-3 de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sean independientemente $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6}; y

cada $\mathbf{R^L}$ adicional se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

b1 es 0, 1 o 2;

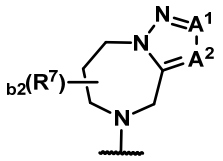
$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$ y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en $C(=O)NH$ y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^Y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) -N$\mathbf{R^d R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-(\mathbf{L^b})_b-\mathbf{R^{b1}}$ y $-\mathbf{R^{b1}}$, en donde: **b** es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

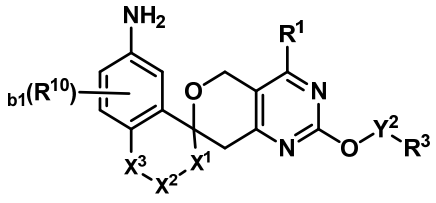
cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3},

haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

Modalidad 26: El compuesto de la modalidad 25, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**V-a**):

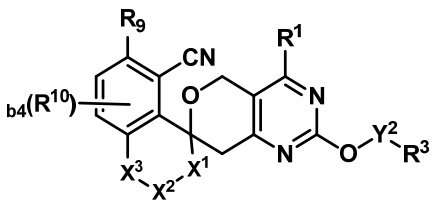


Fórmula (**V-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 27: El compuesto de la modalidad 25, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-b**):



Fórmula (**V-b**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

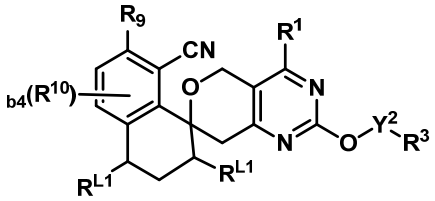
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 28: El compuesto de cualquiera de las modalidades 25-27, en donde $\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$ (por ejemplo, $-CH_2-$).

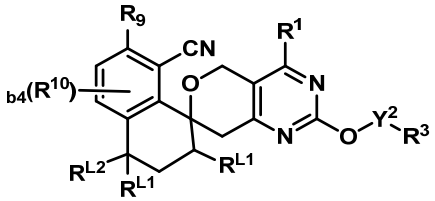
Modalidad 29: El compuesto de cualquiera de las modalidades 25-28, en donde $\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$, en donde el par de $\mathbf{R^L}$ en átomo(s) de carbono del anillo diferentes tomados junto con el átomo(s) de anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}.

Modalidad 30: El compuesto de cualquiera de las modalidades 25-28, en donde $\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; y $\mathbf{X^3}$ es $C(\mathbf{R^L})_2$, en donde el par de $\mathbf{R^L}$ en átomo(s) de carbono del anillo diferentes tomados junto con el átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}; y el $\mathbf{R^L}$ restante es alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Modalidad 31: El compuesto de cualquiera de las modalidades 25-27, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**V-c**) o fórmula (**V-d**):



Fórmula (**V-c**)



Fórmula (**V-d**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

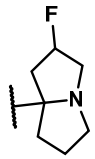
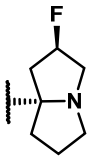
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

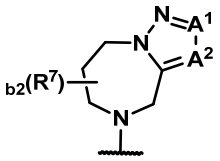
el par de $\mathbf{R^{L1}}$ tomado junto con el átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}, y

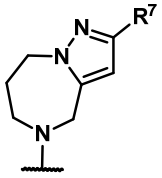
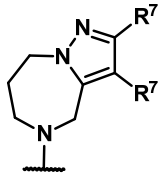
$\mathbf{R^{L2}}$ es alquilo C_{1-2} sustituido opcionalmente con 1-3 F.

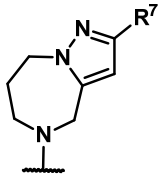
Modalidad 32: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-31, en donde $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno,

en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 **R^a**.

Modalidad 33: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-32, en donde **R^3** es  (por ejemplo, ).

Modalidad 34: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-33, en donde **R^1** es  , en donde **b2** es 0, 1 o 2, y **A^1** y **A^2** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C**R^7**.

Modalidad 35: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-34, en donde **R^1** es  o  .

Modalidad 36: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-35, en donde **R^1** es  ; y **R^7** se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N(**R^f**)$_2$, C(O)N(alquilo C$_{1-3}$)**R^{b1}**, -C(O)N(H)**R^{b1}**, **R^{b1}**, y C(O)**R^{b1}**.

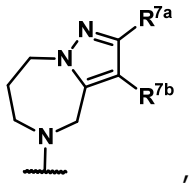
Modalidad 37: El compuesto de la modalidad 36, en donde **R^7** se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

Modalidad 38: El compuesto de cualquiera de las modalidades 35-37, en donde $\mathbf{R^7}$ es C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$.

Modalidad 39: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-35, en donde $\mathbf{R^1}$ es 

, en donde $\mathbf{R^{7a}}$ y $\mathbf{R^{7b}}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{R^7}$.

Modalidad 40: El compuesto de la modalidad 39, en donde $\mathbf{R^{7a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$; y

$\mathbf{R^{7b}}$ es -halo, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

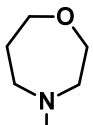
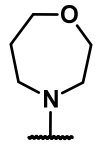
Modalidad 41: El compuesto de la modalidad 40, en donde $\mathbf{R^{7a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

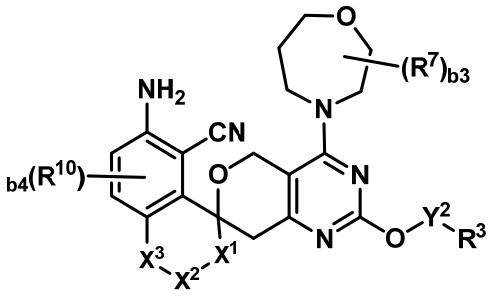
Modalidad 42: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-33, en donde $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 7-10 (por ejemplo, 7) miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, un átomo de oxígeno del anillo y ningún heteroátomo del anillo adicional, en donde el heterociclilo de 7-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$.

Modalidad 43: El compuesto de la modalidad 42, en donde $\mathbf{R^1}$ es  sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo (por ejemplo, $\mathbf{R^1}$ es ).

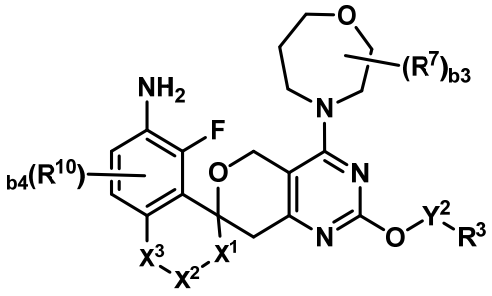
Modalidad 44: El compuesto de la modalidad 43, en donde cada **R**^{7} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R**^{c}, en donde:

cada **R**^{c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

Modalidad 45: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**II-a1**), o (**II-b1**):



Fórmula (**II-a1**)



Fórmula (**II-b1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

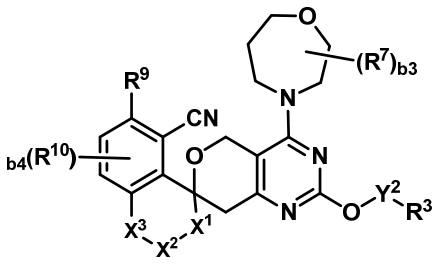
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2; y

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 46: El compuesto de la modalidad 4, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**III-1**):



Fórmula (**III-1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

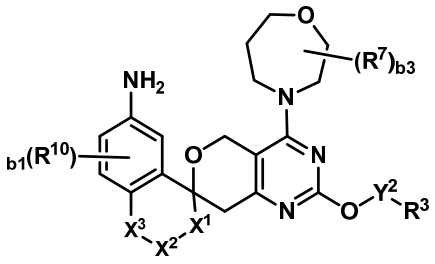
b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2; y

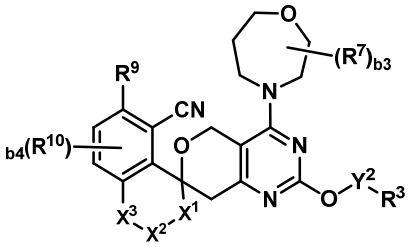
$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 47: El compuesto de la modalidad 46, en donde $\mathbf{R^9}$ es $N\mathbf{R^dR^e}$ (por ejemplo, $-NH_2$).

Modalidad 48: El compuesto de la modalidad 17, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-a1**), o (**IV-b1**):



Fórmula (**IV-a1**)



Fórmula (**IV-b1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

b1 es 0, 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

b3 es 0, 1, 2 o 3;

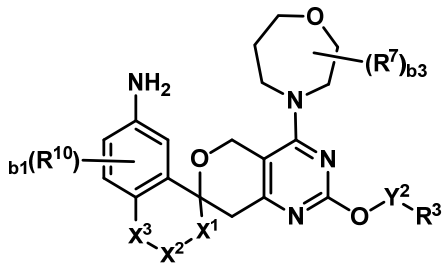
$\mathbf{X^1}$ es CH_2;

uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$; y

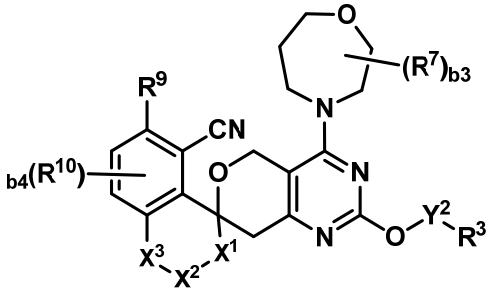
el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es CH_2 u O.

Modalidad 49: El compuesto de la modalidad 48, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 50: El compuesto de la modalidad 25, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**V-a1**), o (**V-b1**):



Fórmula (**V-a1**)



Fórmula (**V-b1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

b1 es 0, 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$, en donde:

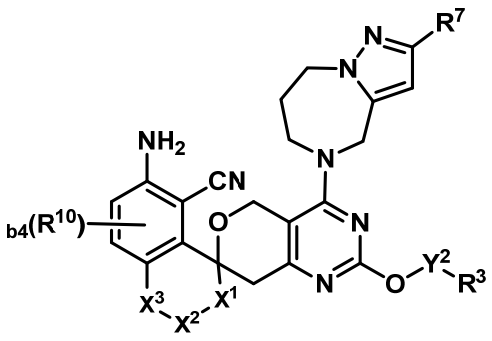
un par de $\mathbf{R^L}$ en diferentes átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}; y

el $\mathbf{R^L}$ restante, si está presente, es alquilo C_{1-2} sustituido opcionalmente con 1-3 F.

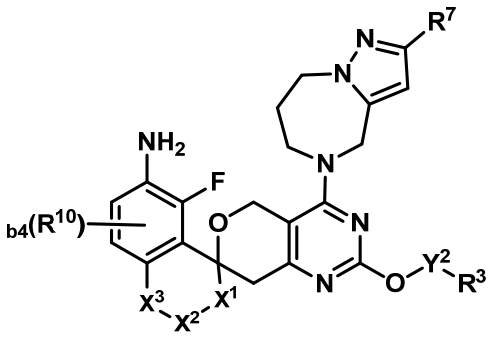
Modalidad 51: El compuesto de cualquiera de las modalidades 45-50, en donde **b3** es 0.

Modalidad 52: El compuesto de cualquiera de las modalidades 45-51, en donde **b3** es 1 o 2; y cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$, en donde cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

Modalidad 53: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**II-a2**), o (**II-b2**):



Fórmula (**II-a2**)



Fórmula (**II-b2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

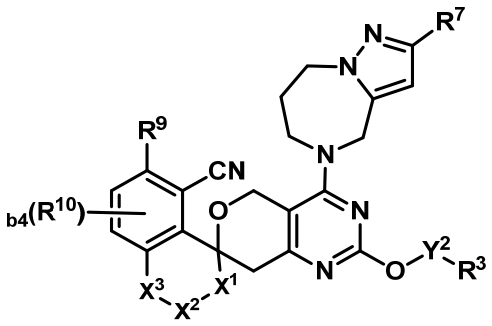
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$, $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y $C(O)\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2; y

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 54: El compuesto de la modalidad 4, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**III-2**):



Fórmula (**III-2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

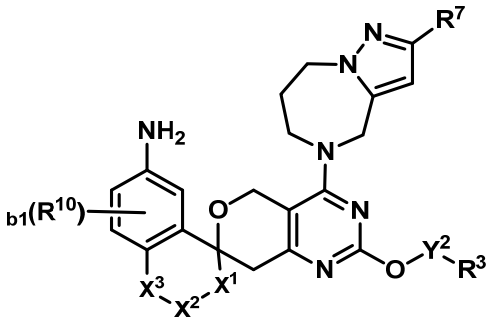
$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $C(O)N$(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y $C(O)\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2; y

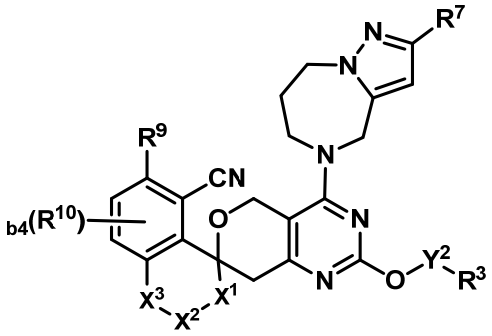
$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 55: El compuesto de la modalidad 54, en donde $\mathbf{R^9}$ es $N\mathbf{R^dR^e}$ (por ejemplo, $-NH_2$).

Modalidad 56: El compuesto de la modalidad 17, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**IV-a2**), o (**IV-b2**):



Fórmula (**IV-a2**)



Fórmula (**IV-b2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

b1 es 0, 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, C(O)N(alquilo C$_{1-3}$)$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$;

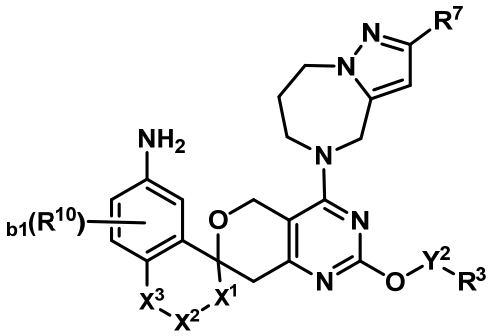
$\mathbf{X^1}$ es CH_2;

uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH$\mathbf{R^L}$ y C($\mathbf{R^L}$)$_2$; y

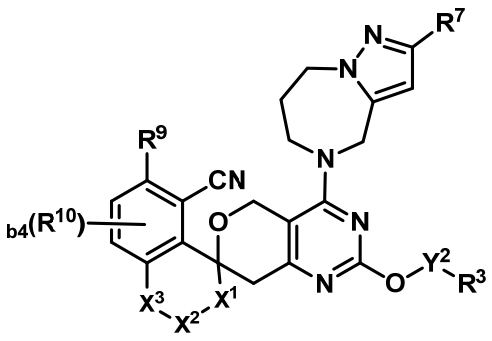
el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es CH_2 u O.

Modalidad 57: El compuesto de la modalidad 56, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es CH$\mathbf{R^L}$.

Modalidad 58: El compuesto de la modalidad 25, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**V-a2**), o (**V-b2**):



Fórmula (**V-a2**)



Fórmula (**V-b2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

b1 es 0, 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $C(O)N$(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y $C(O)\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^1}$ es $CH\mathbf{R^L}$; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$, en donde:

un par de $\mathbf{R^L}$ en diferentes átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-4}; y

el $\mathbf{R^L}$ restante, si está presente, es alquilo C_{1-2} sustituido opcionalmente con 1-3 F.

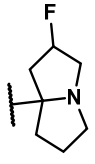
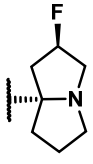
Modalidad 59: El compuesto de cualquiera de las modalidades 50-58, en donde $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en:

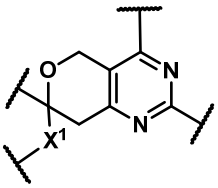
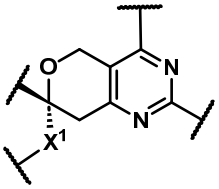
(a) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$ o $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) $C(O)\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

Modalidad 60: El compuesto de cualquiera de las modalidades 45-59, en donde $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

Modalidad 61: El compuesto de la modalidad 60, en donde $\mathbf{R^3}$ es  (por ejemplo, ).

Modalidad 62: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-61, en donde la porción  es  .

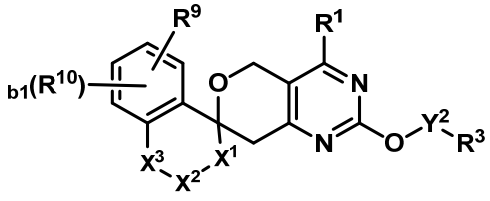
Modalidad 63: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto de fórmula (**II**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **139**, **139a**, **139b**, **139c**, **158**, **158a**, **158b**, **158c**, **160**, **160a**, **161**, **161a**, **161b**, **161c**, **164**, **164a**, **164b**, **170**, **170a**, **171**, **171a**, **176**, **176a**, **176b**, **176c**, **176d**, **176e**, **178**, **178a**, **178b**, **179**, **179a**, **179b**, **179d**, **179e**, **179f**, **180**, **180a**, **180b**, **180c**, **181**, **181a**, **183**, **183a**, **185**, y **185a** como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 64: El compuesto de la modalidad 4, en donde el compuesto de fórmula (**III**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **158**, **158a**, **158b**, **158c**, **161**, **161a**, **161b**, **161c**, **176**, **176a**, **176b**, **176c**, **176d**, **176e**, **177**, **177a**, **178**, **178a**, **178b**, **179**, **179a**, **179b**, **179d**, **179e**, **179f**, **180**, **180a**, **180b**, **180c**, **184**, **184b**, y **184c** como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 65: El compuesto de la modalidad 17, en donde el compuesto de fórmula (**IV**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **124**, **124a**, **124b**, **124c**, **124d**, **124e**, **124f**, **125**, **125a**, **130**, **130a**, **130b**, **130c**, **131**, **131a**, **131b**, **133**, **133a**, **133b**, **134**, **134a**, **138**, **138a**, **148**, **148a**, **162**, **162a**, **162b**, **162c**, **162d**, **163**, **163a**, **175**, **175a**, **176**, **176a**, **176b**, **176c**, **176d**, **176e**, **177**, **177a**, **178**, **178a**, **178b**, **179**, **179a**, **179b**, **179d**, **179e**, **179f**, **182**, **182a**, **182b**, y **182c** como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 66: El compuesto de la modalidad 25, en donde el compuesto de fórmula (**V**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **172**, **172a**, **172b**, y **172c** como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 67: Un compuesto de fórmula (**VI**):



Fórmula (**VI**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -CN, -(alquileno C_{1-3})-CN, o -

(cicloalquileno C_{3-6})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$;

en donde cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, -OH, y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) -N$\mathbf{R^d R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) -N$\mathbf{R^d R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, $-S(O)_{0-2}-$, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^dR^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6},

C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_2$-.

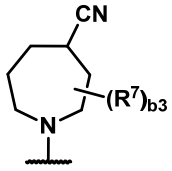
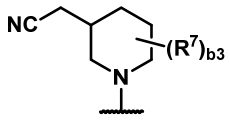
Modalidad 68: El compuesto de la modalidad 67, en donde $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -CN o –(alquileno C_{1-3})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye además opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^7}$.

Modalidad 69: El compuesto de la modalidad 67 o 68, en donde **R**^{1} es un heterociclilo de 6-8 miembros sustituido con -CN o –(alquileno C_{1-3})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde:

el heterociclilo tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 átomo de oxígeno del anillo; y

el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 **R**^{7}.

Modalidad 70: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-69, en donde cada **R**^{7} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R**^{c}.

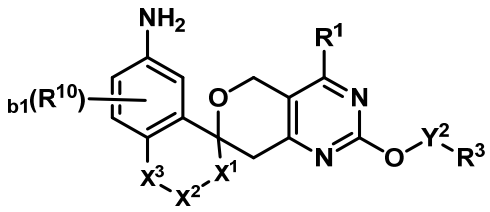
Modalidad 71: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-69, en donde **R**^{1} se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde **b3** es 0, 1, o 2.

Modalidad 72: El compuesto de la modalidad 71, en donde cada **R**^{7} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R**^{c} (por ejemplo, alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 -F).

Modalidad 73: El compuesto de la modalidad 71 o 72, en donde **b3** es 0.

Modalidad 74: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-73, en donde $\mathbf{R^9}$ es $-N\mathbf{R^d R^e}$ u OH (por ejemplo, $-NH_2$).

Modalidad 75: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-74, en donde el compuesto de fórmula (**VI**) es un compuesto de fórmula (**VI-a**):



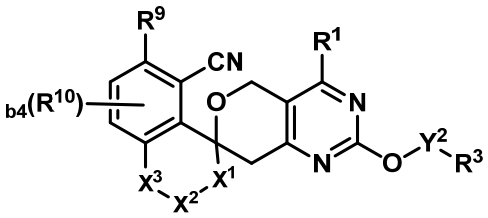
Fórmula (**VI-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 76: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-75, en donde **b1** es 1 o 2.

Modalidad 77: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-73, en donde el compuesto de fórmula (**VI**) es un compuesto de fórmula (**VI-b**):



Fórmula (**VI-b**)

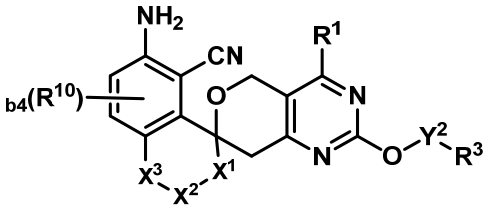
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 78: El compuesto de la modalidad 77, en donde $\mathbf{R^9}$ es $-N\mathbf{R^dR^e}$.

Modalidad 79: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-78, en donde el compuesto de fórmula (**VI**) es un compuesto de fórmula (**VI-c**):



Fórmula (**VI-c**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 80: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-79, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2 o $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 81: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-80, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 82: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-81, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son ambos CH_2.

Modalidad 83: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-81, en donde al menos uno (por ejemplo, uno) de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$, y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 84: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-81 u 83, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$, siempre y cuando 1-2 de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea independientemente $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 85: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-81 u 83-84, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

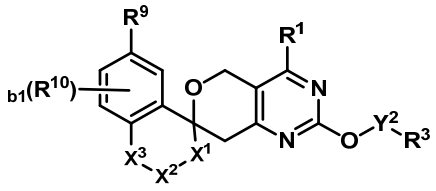
Modalidad 86: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-80, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es -

O-; y el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 87: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-80 u 86, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; $\mathbf{X^2}$ es -O-; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 88: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-87, en donde cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_3, CF_3, CHF_2, y CH_2F.

Modalidad 89: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-73, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**VI-d**):



Fórmula (**VI-d**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

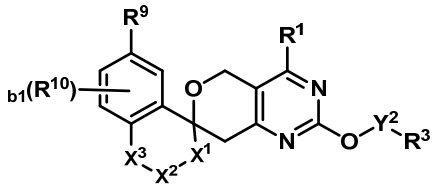
$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando al menos uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$; y

además, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 90: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-73, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**VI-e**):



Fórmula (**VI-e**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando 2-3 de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sean independientemente $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los)

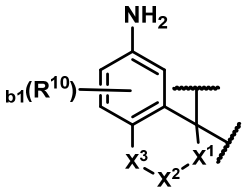
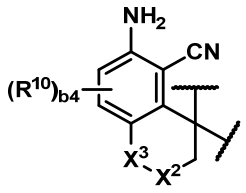
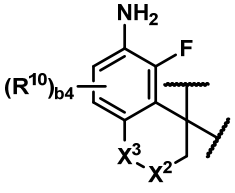
átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6}; y

cada $\mathbf{R^L}$ adicional se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 91: El compuesto de la modalidad 89 o 90, en donde $\mathbf{R^9}$ es NH_2.

Modalidad 92: El compuesto de cualquiera de las modalidades 89-91, en donde **b1** es 1 o 2.

Modalidad 93: El compuesto de cualquiera de las modalidades 89-92, en donde la porción  se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde:

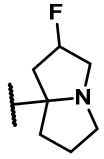
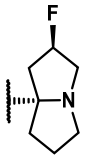
b4 es 0 o 1;

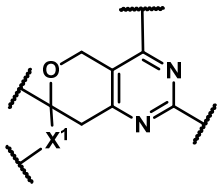
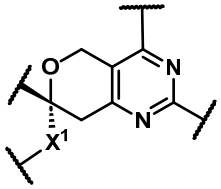
$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 94: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-93, en donde $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

Modalidad 95: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-94, en donde $\mathbf{R^3}$ es  (por ejemplo, ).

Modalidad 96: El compuesto de cualquiera de las modalidades 67-95, en donde la porción  es  .

Modalidad 97: El compuesto de la modalidad 67, en donde el compuesto de fórmula (**VI**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **149**, **149a**, **149b**, **149c**, **173**, **173a**, **174**, **174a**, **186**, **186a**, **186b**, y **186c** como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 98: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-97, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 99: Una proteína KRas desregulada unida no covalentemente con un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-97, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 100: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-

97, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 98.

Modalidad 101: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto que lo necesita, el método comprende (a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-97, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 98.

Modalidad 102: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto, el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado como que tiene un cáncer que tiene una desregulación de KRas una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-97 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 98.

Modalidad 103: Un método para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto, el método comprende:

(a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y

(b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-97 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una

composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 98.

Modalidad 104: El método de cualquiera de las modalidades 100-103, en donde el cáncer asociado a KRas es un cáncer asociado a KRas mutante.

Modalidad 105: El método de la modalidad 104, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12A, un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, un cáncer asociado a KRas G12S o un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 106: El método de la modalidad 105, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 107: El método de la modalidad 105, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12D.

Modalidad 108: El método de la modalidad 105, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12R.

Modalidad 109: El método de la modalidad 105, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 110: El método de cualquiera de las modalidades 101 o 103, en donde la etapa de determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas incluye realizar un ensayo para detectar la desregulación

de KRas (por ejemplo, una mutación de KRas) en una muestra de tumor del sujeto.

Modalidad 111: El método de la modalidad 110, en donde detectar la desregulación de KRas incluye detectar un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una sustitución de glicina 12 en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una sustitución de glicina 12.

Modalidad 112: El método de la modalidad 111, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a alanina, cisteína, ácido aspártico, arginina, serina o valina.

Modalidad 113: El método de la modalidad 112, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a ácido aspártico.

Modalidad 114: El método de la modalidad 112, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a arginina.

Modalidad 115: El método de la modalidad 112, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a valina.

Modalidad 116: El método de cualquiera de las modalidades 110-115, que comprende obtener una muestra tumoral del sujeto.

Modalidad 117: El método de la modalidad 116, en donde la muestra tumoral es una muestra de biopsia.

Modalidad 118: El método de cualquiera de las modalidades 110-117, en donde el ensayo se selecciona del grupo que consiste en secuenciación, inmunohistoquímica y ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, e hibridación en situ por fluorescencia (FISH).

Modalidad 119: El método de la modalidad 118, en donde la secuenciación es pirosecuenciación o secuenciación de próxima generación.

Modalidad 120: El método de cualquiera de las modalidades 100-119, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: un cáncer hematológico, un cáncer de tejidos blandos, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, cáncer urotelial, cáncer de útero, y sus combinaciones.

Modalidad 121: El método de la modalidad 120, en donde el cáncer asociado a KRas es cáncer de páncreas.

Modalidad 122: El método de la modalidad 120, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: un cáncer hematológico, cáncer de cerebro, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de

endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer de timo, cáncer urotelial y cáncer de útero.

Modalidad 123: El método de la modalidad 120, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer de vejiga, cáncer de las vías biliares, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular (por ejemplo, seminoma), cáncer de timo y cáncer de útero.

Modalidad 124: El método de la modalidad 120, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, leucemia, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer de páncreas y cáncer de riñón.

Modalidad 125: El método de cualquiera de las modalidades 110-124, que comprende administrar una terapia o agente terapéutico adicional al sujeto.

Modalidad 126: El método de la modalidad 125, en donde la terapia o agente terapéutico adicional se selecciona

del grupo que consiste en agentes terapéuticos dirigidos a la vía Ras, agentes terapéuticos dirigidos a cinasas, inhibidores o degradantes de mTORC1, inhibidores o degradantes de YAP, inhibidores o degradantes del proteasoma, inhibidores o degradantes de HSP90, inhibidores o degradantes de la farnesil transferasa, inhibidores o degradantes de PTEN, inhibidores o degradantes de vías de transducción de señales, inhibidores de puntos de control, moduladores de la vía de apoptosis, agentes quimioterapéuticos, terapias dirigidas a la angiogénesis, agentes dirigidos a la inmunidad, radioterapia, y sus combinaciones.

Modalidad 127: Un método para un método para modular la actividad de la proteína KRas en una célula de mamífero, el método comprende poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-90, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 128: El método de la modalidad 127, en donde el contacto ocurre in vivo.

Modalidad 129: El método de la modalidad 127, en donde el contacto ocurre in vitro.

Modalidad 130: El método de la modalidad 127, en donde el contacto ocurre ex vivo.

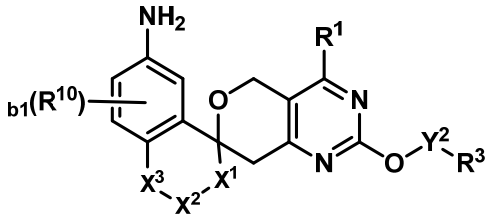
Modalidad 131: El método de cualquiera de las modalidades 127-130, en donde la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero.

Modalidad 132: El método de cualquiera de las modalidades 127-131, en donde la proteína KRas es una proteína KRas mutante.

Modalidad 133: El método de la modalidad 132, en donde la proteína KRas mutante es una proteína KRas mutante seleccionada del grupo que consiste en: una proteína mutante KRas G12A, una proteína mutante KRas G12C, una proteína mutante KRas G12D, una proteína mutante KRas G12R, una proteína mutante KRas G12S y una proteína mutante KRas G12V.

Modalidades ilustrativas de fórmula (II)

Modalidad 1: Un compuesto de fórmula (**II**):



Fórmula (**II**)

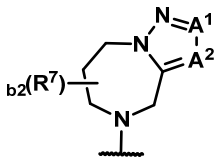
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico

seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

b1 es 1 o 2;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada $-\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, $-S(O)_{0-2}-$, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y

heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

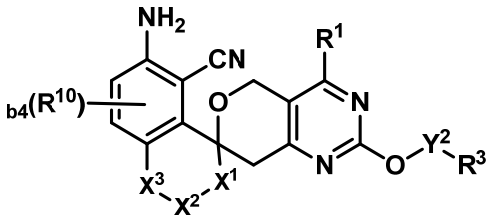
cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y $-N(\text{alquilo } C_{1-3})_{2-}$.

Modalidad 2: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**II-a**):



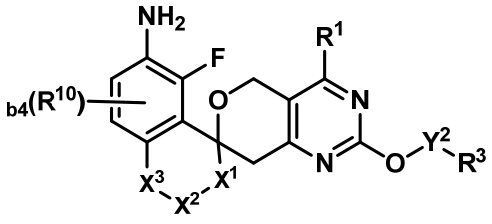
Fórmula (**II-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 3: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**II-b**):



Fórmula (**II-b**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 4: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2 o $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 5: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-4, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 6: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son ambos CH_2.

Modalidad 7: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde al menos uno (por ejemplo, uno) de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$, y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 8: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5 o 7, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$, siempre y cuando 1-2 de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea independientemente $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$.

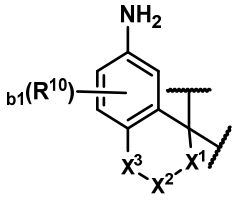
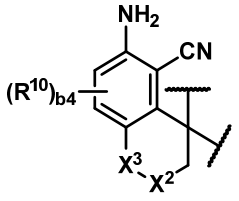
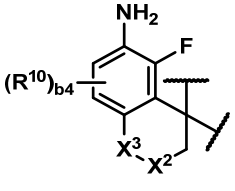
Modalidad 9: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5 o 7-8, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 10: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-4, en donde uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es -O-; y el otro

de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 11: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-4 o 10, en donde $\mathbf{X^2}$ es -O-; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 12: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-11, en donde cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_3, CF_3, CHF_2, y CH_2F.

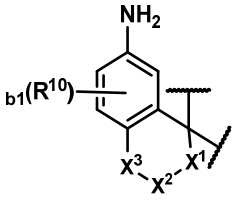
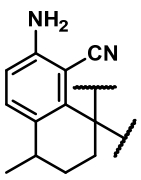
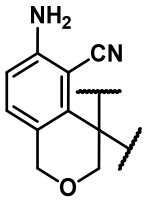
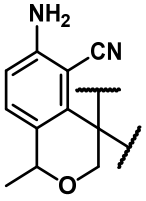
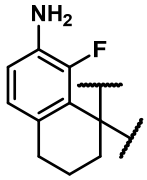
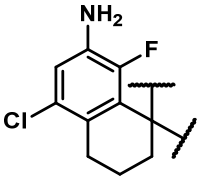
Modalidad 13: El compuesto de la modalidad 1, en donde la porción  se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde:

$\mathbf{b4}$ es 0 o 1;

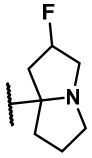
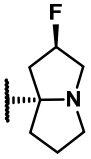
$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

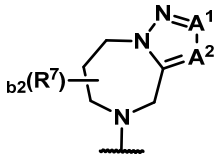
$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

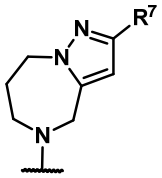
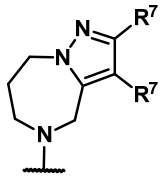
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

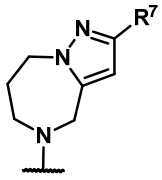
Modalidad 14: El compuesto de las modalidades 1 o 13, en donde la porción  se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  , y  .

Modalidad 15: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-14, en donde $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

Modalidad 16: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-15, en donde $\mathbf{R^3}$ es  (por ejemplo, ).

Modalidad 17: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-16, en donde $\mathbf{R^1}$ es  , en donde **b2** es 0, 1 o 2, y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$.

Modalidad 18: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-17, en donde $\mathbf{R^1}$ es  o  .

Modalidad 19: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-18, en donde $\mathbf{R^1}$ es  ; y $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$.

Modalidad 20: El compuesto de la modalidad 19, en donde $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en:

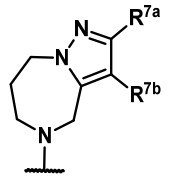
(a) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno

de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) $C(O)\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

Modalidad 21: El compuesto de cualquiera de las modalidades 18-20, en donde $\mathbf{R^7}$ es $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$.

Modalidad 22: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-18, en donde $\mathbf{R^1}$ es 

, en donde $\mathbf{R^{7a}}$ y $\mathbf{R^{7b}}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{R^7}$.

Modalidad 23: El compuesto de la modalidad 22, en donde $\mathbf{R^{7a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$, $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y $C(O)\mathbf{R^{b1}}$; y

$\mathbf{R^{7b}}$ es -halo, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

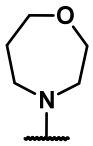
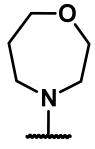
Modalidad 24: El compuesto de la modalidad 23, en donde $\mathbf{R^{7a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{g}}$; y

(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{g}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

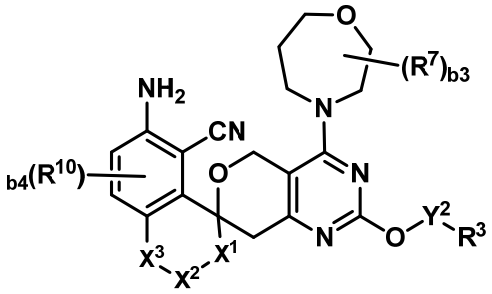
Modalidad 25: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-16, en donde $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 7-10 (por ejemplo, 7) miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, un átomo de oxígeno del anillo y ningún heteroátomo del anillo adicional, en donde el heterociclilo de 7-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$.

Modalidad 26: El compuesto de la modalidad 25, en donde $\mathbf{R^1}$ es  sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo (por ejemplo, $\mathbf{R^1}$ es ).

Modalidad 27: El compuesto de la modalidad 26, en donde cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$, en donde:

cada **R^c** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

Modalidad 28: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**II-a1**):



Fórmula (**II-a1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R^c**;

b3 es 0, 1, 2 o 3;

X^1 es CH_2; y

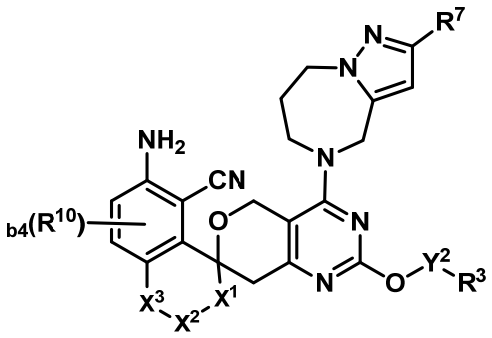
X^2 y **X^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, CH**R^L**, y C(**R^L**)$_2$.

Modalidad 29: El compuesto de la modalidad 28, en donde **b3** es 0.

Modalidad 30: El compuesto de cualquiera de las modalidades 28 o 29, en donde **b3** es 1 o 2; y cada **R^7** se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

-OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$, en donde cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

Modalidad 31: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**II-a2**):



Fórmula (**II-a2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2; y

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

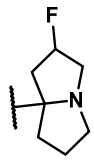
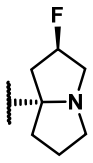
Modalidad 32: El compuesto de la modalidad 31, en donde $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en:

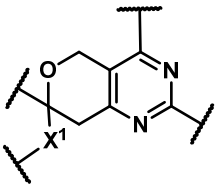
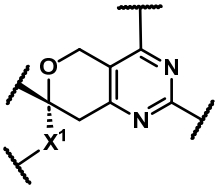
(a) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

Modalidad 33: El compuesto de cualquiera de las modalidades 28-32, en donde $\mathbf{Y^2}$ es -CH_2-; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

Modalidad 34: El compuesto de la modalidad 33, en donde $\mathbf{R^3}$ es  (por ejemplo, ).

Modalidad 35: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-34, en donde la porción  es  .

Modalidad 36: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto de fórmula (**II**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **139**, **139a**, **139b**, **139c**, **158**, **158a**, **158b**, **158c**, **160**, **160a**, **161**, **161a**, **161b**, **161c**, **164**, **164a**, **164b**, **170**, **170a**, **171**, **171a**, **176**, **176a**, **176b**, **176c**, **176d**, **176e**, **178**, **178a**, **178b**, **179**, **179a**, **179b**, **179d**, **179e**, **179f**, **180**, **180a**, **180b**, **180c**, **181**, **181a**, **183**, **183a**, **185**, y **185a** como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 37: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-36, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 38: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-36, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 37 para usar en un tratamiento.

Modalidad 39: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-36 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 37 para usar en el tratamiento de un cáncer asociado a KRAS.

Modalidad 40: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-36 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 37 para usar en un método para tratar un cáncer asociado a KRAS, el método comprende (a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-36, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 37.

Modalidad 41: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-36 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 37 para usar en un método para tratar un cáncer asociado a KRAS, el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado porque tiene un cáncer que tiene una desregulación de KRas, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-36 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 37.

Modalidad 42: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-36 o una sal farmacéuticamente aceptable de

estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 37 para usar en un método para tratar un cáncer asociado a KRAS, el método comprende:

(a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y

(b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-36 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 37.

Modalidad 43: El compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 39-42, en donde el cáncer asociado a KRas es un cáncer asociado a KRas mutante.

Modalidad 44: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 43, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12A, un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, un cáncer asociado a KRas G12S, o un cáncer asociado a KRas G12V; opcionalmente

en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V; opcionalmente

en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12D; opcionalmente en

donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12R; o

opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 45: El compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 40 o 42, en donde la etapa de determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas incluye realizar un ensayo para detectar la desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación de KRas) en una muestra de tumor del sujeto.

Modalidad 46: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 45, en donde detectar la desregulación de KRas incluye detectar un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una sustitución de glicina 12 en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una sustitución de glicina 12.

Modalidad 47: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 46, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a alanina, cisteína, ácido aspártico, arginina, serina, o valina;

opcionalmente en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a ácido aspártico;

opcionalmente en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a arginina; o

opcionalmente en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a valina.

Modalidad 48: El compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 39-47, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: un cáncer hematológico, un cáncer de tejidos blandos, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, cáncer urotelial, cáncer de útero, y sus combinaciones;

opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas es cáncer de páncreas;

opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: un cáncer hematológico, cáncer de cerebro, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer de timo, cáncer urotelial y cáncer de útero;

opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer de vejiga, cáncer

de las vías biliares, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular (por ejemplo, seminoma), cáncer de timo y cáncer de útero; opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, leucemia, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer de páncreas y cáncer de riñón.

Modalidad 49: El compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 39-48, el método comprende administrar una terapia o agente terapéutico adicional al sujeto.

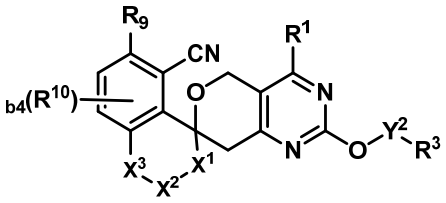
Modalidad 50: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 49, en donde la terapia o agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes terapéuticos dirigidos a la vía Ras, agentes terapéuticos dirigidos a cinasas, inhibidores o degradantes de mTORC1, inhibidores o degradantes de YAP, inhibidores o degradantes del proteasoma, inhibidores o

degradantes de HSP90, inhibidores o degradantes de la farnesil transferasa, inhibidores o degradantes de PTEN, inhibidores o degradantes de vías de transducción de señales, inhibidores de puntos de control, moduladores de la vía de apoptosis, agentes quimioterapéuticos, terapias dirigidas a la angiogénesis, agentes dirigidos a la inmunidad, radioterapia, y sus combinaciones.

Modalidad 51: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 50, en donde el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-36, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 37, y el agente terapéutico o terapia adicional se administran de manera simultánea, separada o secuencial.

Modalidades ilustrativas de fórmula (III)

Modalidad 1: Un compuesto de fórmula (**III**):



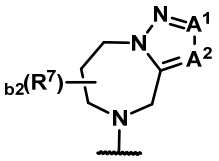
Fórmula (**III**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii) 

, en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y $C\mathbf{R^7}$;

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{X^1}$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $S(O)_{0-2}$, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, y O;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, $C(\mathbf{R^L})_2$, O, y $S(O)_{0-2}$, siempre y cuando no se seleccione más de uno de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, -OH, y halo;

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3}, -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un enlace o un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^Y}$;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^Y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-(\mathbf{L^b})_b-\mathbf{R^{b1}}$ y $-\mathbf{R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y heterociclilo de 4-5 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_2$-.

Modalidad 2: El compuesto de la modalidad 1, en donde $\mathbf{R^9}$ es $-NH_2$; y cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 3: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 o 2, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2 o $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 4: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 5: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-4, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son ambos CH_2.

Modalidad 6: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-4, en donde al menos uno (por ejemplo, uno) de $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$, y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 7: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-4 o 6, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; y $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se

seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$, siempre y cuando 1-2 de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ sea independientemente $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$.

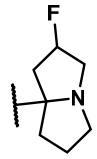
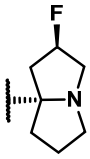
Modalidad 8: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-4 o 6-7, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2; $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

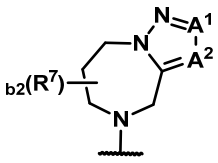
Modalidad 9: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, en donde uno de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ es -O-; y el otro de $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

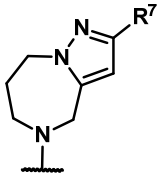
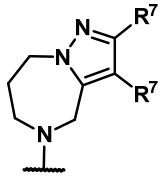
Modalidad 10: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3 o 9, en donde $\mathbf{X^2}$ es -O-; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

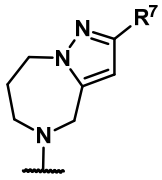
Modalidad 11: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, en donde cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CH_3, CF_3, CHF_2, y CH_2F.

Modalidad 12: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-11, en donde $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

Modalidad 13: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-12, en donde $\mathbf{R^3}$ es  (por ejemplo, ).

Modalidad 14: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-13, en donde $\mathbf{R^1}$ es  , en donde **b2** es 0, 1 o 2, y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$.

Modalidad 15: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-14, en donde $\mathbf{R^1}$ es  o  .

Modalidad 16: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-15, en donde $\mathbf{R^1}$ es  ; y $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$.

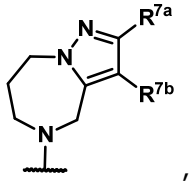
Modalidad 17: El compuesto de la modalidad 16, en donde $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{g}}$; y

(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{g}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

Modalidad 18: El compuesto de cualquiera de las modalidades 15-17, en donde $\mathbf{R^{7}}$ es C(=O)N($\mathbf{R^{f}}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^{f}}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{h}}$.

Modalidad 19: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-15, en donde $\mathbf{R^{1}}$ es 

, en donde $\mathbf{R^{7a}}$ y $\mathbf{R^{7b}}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{R^{7}}$.

Modalidad 20: El compuesto de la modalidad 19, en donde $\mathbf{R^{7a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N($\mathbf{R^{f}}$)$_2$, C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$; y

$\mathbf{R^{7b}}$ es -halo, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$.

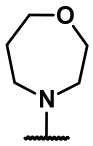
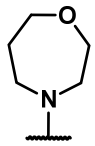
Modalidad 21: El compuesto de la modalidad 20, en donde $\mathbf{R^{7a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

Modalidad 22: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-13, en donde $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 7-10 (por ejemplo, 7) miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, un átomo de oxígeno del anillo y ningún heteroátomo del anillo adicional, en donde el heterociclilo de 7-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$.

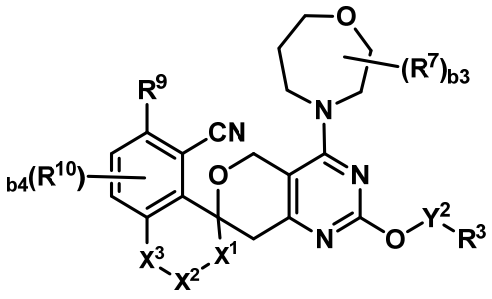
Modalidad 23: El compuesto de la modalidad 22, en donde $\mathbf{R^1}$ es  sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo (por ejemplo, $\mathbf{R^1}$ es ).

Modalidad 24: El compuesto de la modalidad 23, en donde cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que

consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$, en donde:

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

Modalidad 25: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**III-1**):



Fórmula (**III-1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2; y

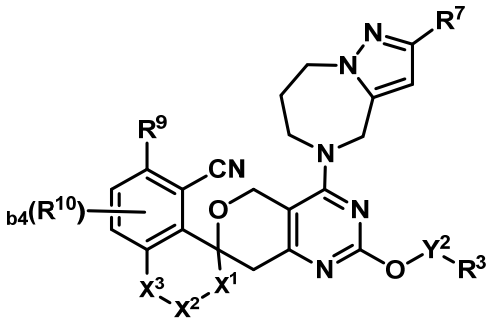
$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 26: El compuesto de la modalidad 25, en donde $\mathbf{R^9}$ es $N\mathbf{R^dR^e}$ (por ejemplo, $-NH_2$).

Modalidad 27: El compuesto de cualquiera de las modalidades 25 o 26, en donde **b3** es 0.

Modalidad 28: El compuesto de cualquiera de las modalidades 25-27, en donde **b3** es 1 o 2; y cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$, en donde cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

Modalidad 29: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (**III-2**):



Fórmula (**III-2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

b4 es 0 o 1;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$, $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y $C(O)\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2; y

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 30: El compuesto de la modalidad 29, en donde $\mathbf{R^9}$ es $N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$ (por ejemplo, $-NH_2$).

Modalidad 31: El compuesto de cualquiera de las modalidades 29 o 30, en donde $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en:

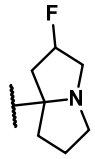
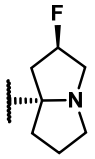
(a) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

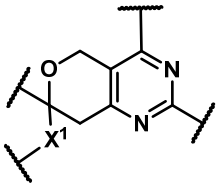
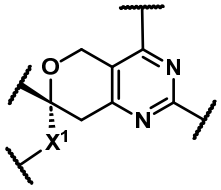
(b) $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$ o $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) $C(O)\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

Modalidad 32: El compuesto de cualquiera de las modalidades 29-31, en donde $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional

seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 **R^a**.

Modalidad 33: El compuesto de la modalidad 32, en donde **R^3** es  (por ejemplo, ).

Modalidad 34: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-33, en donde la porción  es  .

Modalidad 35: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto de fórmula (**III**) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. **158**, **158a**, **158b**, **158c**, **161**, **161a**, **161b**, **161c**, **176**, **176a**, **176b**, **176c**, **176d**, **176e**, **177**, **177a**, **178**, **178a**, **178b**, **179**, **179a**, **179b**, **179d**, **179e**, **179f**, **180**, **180a**, **180b**, **180c**, **184**, **184b**, y **184c** como se muestra en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 36: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-

35, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 37: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 36 para usar en un tratamiento.

Modalidad 38: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-35 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 36 para usar en el tratamiento de un cáncer asociado a KRAS.

Modalidad 39: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-35 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 36 para usar en un método para tratar un cáncer asociado a KRAS, el método comprende (a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 36.

Modalidad 40: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-35 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 36 para usar en un método para tratar un cáncer asociado a KRAS, el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado porque tiene un cáncer que tiene una

desregulación de KRas, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-35 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 36.

Modalidad 41: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-35 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 36 para usar en un método para tratar un cáncer asociado a KRAS, el método comprende:

(a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y

(b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-35 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 36.

Modalidad 42: El compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 38-41, en donde el cáncer asociado a KRas es un cáncer asociado a KRas mutante.

Modalidad 43: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 42, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12A, un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un

cáncer asociado a KRas G12R, un cáncer asociado a KRas G12S, o un cáncer asociado a KRas G12V; opcionalmente

en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V; opcionalmente

en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12D; opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12R; o

opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 44: El compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 39 o 41, en donde la etapa de determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas incluye realizar un ensayo para detectar la desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación de KRas) en una muestra de tumor del sujeto.

Modalidad 45: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 44, en donde detectar la desregulación de KRas incluye detectar un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una sustitución de glicina 12 en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una sustitución de glicina 12.

Modalidad 46: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 45, en donde la sustitución de

glicina 12 es una sustitución a alanina, cisteína, ácido aspártico, arginina, serina, o valina;

opcionalmente en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a ácido aspártico;

opcionalmente en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a arginina; o

opcionalmente en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a valina.

Modalidad 47: El compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 38-46, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: un cáncer hematológico, un cáncer de tejidos blandos, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, cáncer urotelial, cáncer de útero, y sus combinaciones;

opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas es cáncer de páncreas;

opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: un cáncer hematológico, cáncer de cerebro, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio,

cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer de timo, cáncer urotelial y cáncer de útero; opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer de vejiga, cáncer de las vías biliares, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular (por ejemplo, seminoma), cáncer de timo y cáncer de útero; opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago o estómago, leucemia, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer de páncreas y cáncer de riñón.

Modalidad 48: El compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 38-47, el

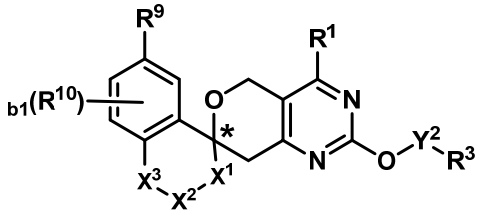
método comprende administrar una terapia o agente terapéutico adicional al sujeto.

Modalidad 49: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 48, en donde la terapia o agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes terapéuticos dirigidos a la vía Ras, agentes terapéuticos dirigidos a cinasas, inhibidores o degradantes de mTORC1, inhibidores o degradantes de YAP, inhibidores o degradantes del proteasoma, inhibidores o degradantes de HSP90, inhibidores o degradantes de la farnesil transferasa, inhibidores o degradantes de PTEN, inhibidores o degradantes de vías de transducción de señales, inhibidores de puntos de control, moduladores de la vía de apoptosis, agentes quimioterapéuticos, terapias dirigidas a la angiogénesis, agentes dirigidos a la inmunidad, radioterapia, y sus combinaciones.

Modalidad 50: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 49, en donde el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 36, y el agente terapéutico o terapia adicional se administran de manera simultánea, separada o secuencial.

Modalidades ilustrativas de la fórmula (I)

Modalidad 1: Un compuesto de fórmula (**I-a1**):



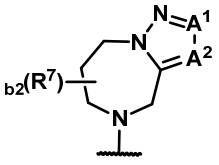
Fórmula (**I-a1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

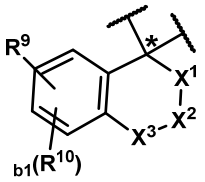
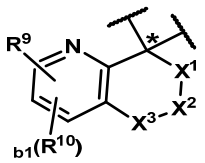
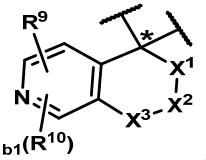
$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$;

(ii) un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heterociclilo comprende un grupo endocíclico seleccionado del grupo que consiste en C(=O)NH y $S(O)_2NH$, y en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo; y

(iii)  , en donde **b2** es 0, 1, 2 o 3; y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$;

cada **R**^{7} se selecciona independientemente del grupo que consiste en **R**^{a} y **R**^{b};

el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  , y  , en donde:

X^{1} es un enlace o CH_2;

X^{2} y **X**^{3} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: -O-, CH_2, CH**R**^{L}, y C(**R**^{L})$_2$;

b1 es 0, 1 o 2;

R^{9} se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, NH_2 y halo;

cada **R**^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en **R**^{a} y **R**^{b};

cada **R**^{L} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 **R**^{c}; o

un par de **R**^{L} en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

Y^{2} es un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 **R**^{y};

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^Y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

b es 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, $-S(O)_{0-2}-$, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-N\mathbf{R^dR^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6},

C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), S(O)$_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

Modalidad 2: El compuesto de la modalidad 1, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH_2.

Modalidad 3: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 o 2, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, y C($\mathbf{R^L}$)$_2$.

Modalidad 4: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ se selecciona del grupo que consiste en: $CH\mathbf{R^L}$ y $C(\mathbf{R^L})_2$.

Modalidad 5: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-4, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es CHMe.

Modalidad 6: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son CH_2.

Modalidad 7: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde **b1** es 1.

Modalidad 8: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde **b1** es 2.

Modalidad 9: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde **b1** es 1 o 2; y cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 10: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde **b1** es 1; y $\mathbf{R^{10}}$ es -CN.

Modalidad 11: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6 o 10, en donde **b1** es 1; $\mathbf{R^{10}}$ es *orto* con respecto a $\mathbf{R^9}$; y $\mathbf{R^{10}}$ es -CN.

Modalidad 12: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde **b1** es 1 o 2; y cada $\mathbf{R^{10}}$ es independientemente -Cl o -F.

Modalidad 13: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6 o 12, en donde **b1** es 1 o 2; 1-2

ocurrencia(s) de **R**^{10} es *orto* con respecto a **R**^{9}; y cada **R**^{10} es independientemente -Cl o -F.

Modalidad 14: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-13, en donde **R**^{1} es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 **R**^{7}.

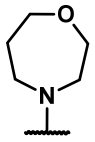
Modalidad 15: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-14, en donde **R**^{1} es un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -OH, -(alquileno C_{1-3})-OH, -CN, o –(alquileno C_{1-3})-CN en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 **R**^{7}.

Modalidad 16: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-15, en donde **R**^{1} es un heterociclilo de 4-10 (por ejemplo, 6, 7 u 8) miembros sustituido con -OH o -CH_2CN en un átomo de carbono del anillo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente, además, con 1-3 **R**^{7}, y

en donde el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-2 heteroátomos adicionales del anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O y $S(O)_{0-2}$.

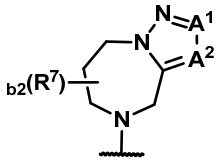
Modalidad 17: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-14, en donde **R**^{1} es un heterociclilo de 7-10 (por ejemplo, 7) miembros sustituido opcionalmente con 1-4 **R**^{7}.

Modalidad 18: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-14 o 17, en donde $\mathbf{R^1}$ es un heterociclilo de 7-10 (por ejemplo, 7) miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, un átomo de oxígeno del anillo y ningún heteroátomo del anillo adicional, en donde el heterociclilo de 7-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$.

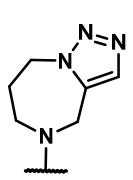
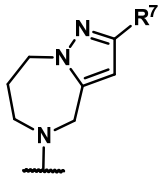
Modalidad 19: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-14 o 17-18, en donde $\mathbf{R^1}$ es  sustituido opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^7}$ en uno o más átomos de carbono del anillo.

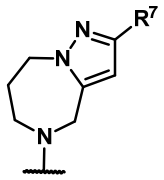
Modalidad 20: El compuesto de la modalidad 19, en donde cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$, en donde:

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

Modalidad 21: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-13, en donde $\mathbf{R^1}$ es  , en donde **b2** es 0, 1 o 2, y $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y C$\mathbf{R^7}$.

Modalidad 22: El compuesto de la modalidad 21, en donde $\mathbf{A^2}$ es CH.

Modalidad 23: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-13 o 21-22, en donde $\mathbf{R^1}$ es  o  .

Modalidad 24: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-13 o 21-23, en donde $\mathbf{R^1}$ es  ; y $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$, $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y $C(O)\mathbf{R^{b1}}$.

Modalidad 25: El compuesto de la modalidad 24, en donde $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-3})\mathbf{R^{b1}}$ o $-C(O)N(H)\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

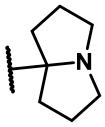
(c) $C(O)\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

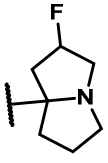
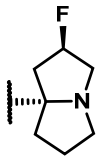
Modalidad 26: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-25, en donde $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$.

Modalidad 27: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-26, en donde **R³** es un heterociclilo de 4-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: **Rª** y **Rᵇ**.

Modalidad 28: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-27, en donde **R³** es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 **Rª**.

Modalidad 29: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-28, en donde **R³** es un heterociclilo bicíclico de 7-10 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 **Rª**.

Modalidad 30: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-29, en donde **R³** es  sustituido opcionalmente con 1-3 **Rª**.

Modalidad 31: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-30, en donde **R³** es  (por ejemplo, ).

Modalidad 32: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-31, en donde el átomo de carbono del anillo marcado con * en la fórmula (**I**) tiene estereoquímica (S).

Modalidad 33: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-31, en donde el átomo de carbono del anillo marcado con * en la fórmula (**I**) tiene estereoquímica (*R*).

Modalidad 34: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 35: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 34 para usar en un tratamiento.

Modalidad 36: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-33 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 34 para usar en el tratamiento de un cáncer asociado a KRAS.

Modalidad 37: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-33 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 34 para usar en un método para tratar un cáncer asociado a KRAS, el método comprende (a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-33, o una sal

farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 34.

Modalidad 38: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-33 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 34 para usar en un método para tratar un cáncer asociado a KRAS, el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado porque tiene un cáncer que tiene una desregulación de KRas, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-33 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 34.

Modalidad 39: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-33 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 34 para usar en un método para tratar un cáncer asociado a KRAS, el método comprende:

(a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y

(b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-33 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 34.

Modalidad 40: El compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 36-39, en donde el cáncer asociado a KRas es un cáncer asociado a KRas mutante.

Modalidad 41: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 40, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12A, un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, un cáncer asociado a KRas G12S, o un cáncer asociado a KRas G12V;

opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V;

opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12D;

opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12R; o

opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 42: El compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 37 o 39, en donde la etapa de determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas incluye realizar un ensayo para detectar la desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación de KRas) en una muestra de tumor del sujeto.

Modalidad 43: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 42, en donde detectar la desregulación de KRas incluye detectar un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una sustitución de glicina 12 en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una sustitución de glicina 12.

Modalidad 44: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 43, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a alanina, cisteína, ácido aspártico, arginina, serina, o valina;

opcionalmente en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a ácido aspártico;

opcionalmente en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a arginina; o

opcionalmente en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a valina.

Modalidad 45: El compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 36-44, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: un cáncer hematológico, un cáncer de tejidos blandos, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago,

cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, cáncer urotelial, cáncer de útero, y sus combinaciones;

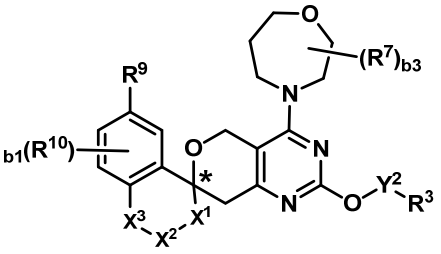
opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas es cáncer de páncreas.

Modalidad 46: El compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 36-44, el método comprende administrar una terapia o agente terapéutico adicional al sujeto.

Modalidad 47: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 46, en donde la terapia o agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes terapéuticos dirigidos a la vía Ras, agentes terapéuticos dirigidos a cinasas, inhibidores o degradantes de mTORC1, inhibidores o degradantes de YAP, inhibidores o degradantes del proteasoma, inhibidores o degradantes de HSP90, inhibidores o degradantes de la farnesil transferasa, inhibidores o degradantes de PTEN, inhibidores o degradantes de vías de transducción de señales, inhibidores de puntos de control, moduladores de la vía de apoptosis, agentes quimioterapéuticos, terapias dirigidas a la angiogénesis, agentes dirigidos a la inmunidad, radioterapia, y sus combinaciones.

Modalidades ilustrativas de la fórmula (I)

Modalidad 1: Un compuesto de fórmula (**I-a4**):



Fórmula (**I-a4**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

b3 es 0, 1, 2 o 3;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, $CH\mathbf{R^L}$, y $C(\mathbf{R^L})_2$;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, NH_2 y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

(n) S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **-($\mathbf{L^b}$)$_b$-$\mathbf{R^{b1}}$** y **-$\mathbf{R^{b1}}$**, en donde: **b** es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -S(O)$_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi

C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), S(O)$_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -NH_2, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

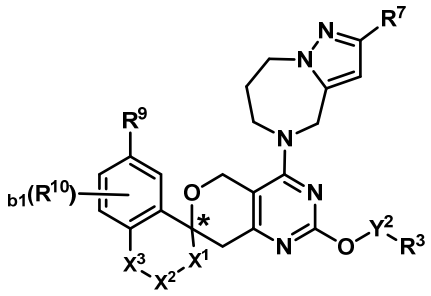
Modalidad 2: El compuesto de la modalidad 1, en donde **b3** es 0.

Modalidad 3: El compuesto de la modalidad 1, en donde **b3** es 1 o 2; y cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente

del grupo que consiste en: -OH; -CN; -F; y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$, en donde:

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH y -CN.

Modalidad 4: Un compuesto de fórmula (**I-a5**):



Fórmula (**I-a5**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$, -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, $\mathbf{R^{b1}}$, y C(O)$\mathbf{R^{b1}}$;

$\mathbf{X^1}$ es CH_2;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: O, CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, y C($\mathbf{R^L}$)$_2$;

b1 es 0, 1 o 2;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, NH_2 y halo;

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; o

un par de $\mathbf{R^L}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono del anillo tomados junto con el (los) átomo(s) del anillo que los conectan forman un anillo cicloalquilo C_{3-6};

$\mathbf{Y^2}$ es un alquileno C_{1-6} de cadena lineal sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^y}$;

cada $\mathbf{R^y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, oxo, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, o

un par de $\mathbf{R^y}$ en el mismo o en diferente(s) átomo(s) de carbono tomados junto con el (los) átomo(s) que los conectan forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente;

$\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) heterociclilo de 4-15 miembros sustituido opcionalmente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

(b) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

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

(a) halo;

(b) ciano;

(c) -OH;

(d) oxo;

(e) -alcoxi C_{1-6};

(f) -haloalcoxi C_{1-6};

(g) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

(h) C(=O) alquilo C_{1-6};

(i) C(=O) haloalquilo C_{1-6};

(j) C(=O)OH;

(k) C(=O)O alquilo C_{1-6};

(l) C(=O)O haloalquilo C_{1-6};

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

(n) $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6});

(o) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

(q) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, cada uno sustituido opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde: **b** es 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_{0-2}$-, C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}), y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O) alquilo C_{1-6}, C(=O) haloalquilo C_{1-6}, C(=O)O alquilo C_{1-6}, C(=O)O haloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -N(H)(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})$_{2-}$.

Modalidad 5: El compuesto de la modalidad 4, en donde $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^f}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

(b) C(O)N(alquilo C_{1-3})$\mathbf{R^{b1}}$ o -C(O)N(H)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde: $\mathbf{R^{b1}}$ es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$; y

(c) C(O)$\mathbf{R^{b1}}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ es heterociclilo sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$, en donde $\mathbf{R^{b1}}$ se une al C(O) mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

Modalidad 6: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH_2, CH$\mathbf{R^L}$, y C($\mathbf{R^L}$)$_2$.

Modalidad 7: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde $\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son CH_2.

Modalidad 8: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es $CH\mathbf{R^L}$.

Modalidad 9: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6 u 8, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH_2; y $\mathbf{X^3}$ es CH(Me).

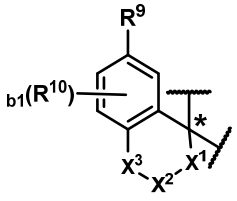
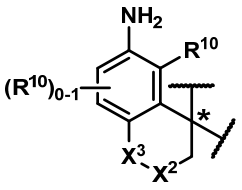
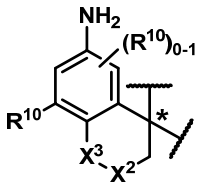
Modalidad 10: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-9, en donde $\mathbf{R^9}$ es $-NH_2$.

Modalidad 11: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, en donde **b1** es 1.

Modalidad 12: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, en donde **b1** es 2.

Modalidad 13: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-12, en donde cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

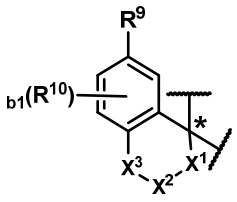
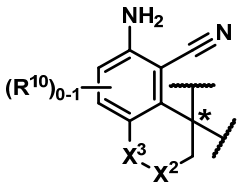
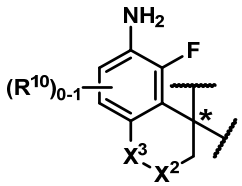
Modalidad 14: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-13, en donde 1-2 ocurrencia(s) de $\mathbf{R^{10}}$ es *orto* con respecto a $\mathbf{R^9}$.

Modalidad 15: El compuesto de cualquiera de 1-5, en donde la porción  en la fórmula (**I-a4**), o (**I-a5**) se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde:

$\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

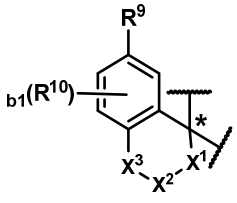
$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

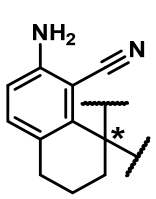
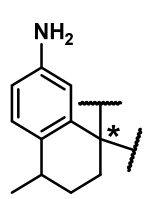
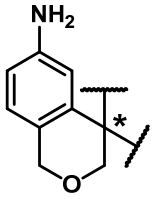
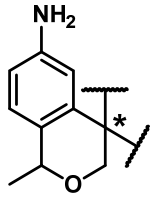
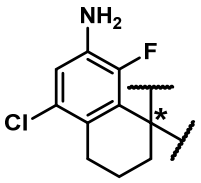
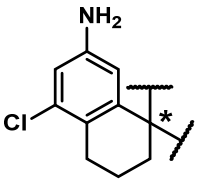
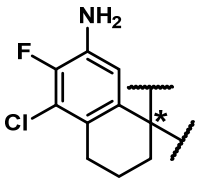
cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 16: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde la porción  en la fórmula (**I-a4**), o (**I-a5**) se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: $\mathbf{X^2}$ es -O- o $-CH_2-$;

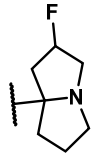
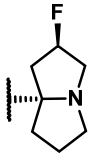
$\mathbf{X^3}$ es $-CH_2-$ o $-CH\mathbf{R^L}-$, en donde $\mathbf{R^L}$ es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y

cada $\mathbf{R^{10}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -Cl, -F, -CN y alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

Modalidad 17: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde la porción  en la

fórmula (**I-a4**), o (**I-a5**) se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

Modalidad 18: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-17, en donde $\mathbf{Y^2}$ es $-CH_2-$; y $\mathbf{R^3}$ es un heterociclilo de 4-10 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y 0-1 heteroátomo del anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

Modalidad 19: El compuesto de la modalidad 18, en donde $\mathbf{R^3}$ es  (por ejemplo, ).

Modalidad 20: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-19, en donde el átomo de carbono del anillo marcado con * tiene estereoquímica (*S*).

Modalidad 21: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 22: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 21 para usar en un tratamiento.

Modalidad 23: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 21 para usar en el tratamiento de un cáncer asociado a KRAS.

Modalidad 24: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 21 para usar en un método para tratar un cáncer asociado a KRAS, el método comprende (a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 21.

Modalidad 25: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 21 para usar en un método para tratar un cáncer asociado a KRAS, el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado porque tiene un cáncer que tiene una desregulación de KRas, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-20 o una

sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 21.

Modalidad 26: Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o la composición farmacéutica de la modalidad 21 para usar en un método para tratar un cáncer asociado a KRAS, el método comprende:

(a) determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas; y

(b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 21.

Modalidad 27: El compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 23-26, en donde el cáncer asociado a KRas es un cáncer asociado a KRas mutante.

Modalidad 28: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 27, en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12A, un cáncer asociado a KRas G12C, un cáncer asociado a KRas G12D, un cáncer asociado a KRas G12R, un cáncer asociado a KRas G12S, o un cáncer asociado a KRas G12V;

opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12D o un cáncer asociado a KRas G12V;

opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12D;

opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12R; o

opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas mutante es un cáncer asociado a KRas G12V.

Modalidad 29: El compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 24 o 26, en donde la etapa de determinar que el cáncer en el sujeto tiene una desregulación de KRas incluye realizar un ensayo para detectar la desregulación de KRas (por ejemplo, una mutación de KRas) en una muestra de tumor del sujeto.

Modalidad 30: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 29, en donde detectar la desregulación de KRas incluye detectar un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una sustitución de glicina 12 en una proteína KRas y/o una proteína KRas que tiene una sustitución de glicina 12.

Modalidad 31: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 30, en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a alanina, cisteína, ácido aspártico, arginina, serina, o valina;

opcionalmente en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a ácido aspártico;

opcionalmente en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a arginina; o

opcionalmente en donde la sustitución de glicina 12 es una sustitución a valina.

Modalidad 32: El compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 23-31, en donde el cáncer asociado a KRas se selecciona del grupo que consiste en: un cáncer hematológico, un cáncer de tejidos blandos, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, carcinoma mucinoso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, cáncer urotelial, cáncer de útero, y sus combinaciones;

opcionalmente en donde el cáncer asociado a KRas es cáncer de páncreas.

Modalidad 33: El compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 23-32, el método comprende administrar una terapia o agente terapéutico adicional al sujeto.

Modalidad 34: El compuesto o la composición farmacéutica de la modalidad 33, en donde la terapia o

agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes terapéuticos dirigidos a la vía Ras, agentes terapéuticos dirigidos a cinasas, inhibidores o degradantes de mTORC1, inhibidores o degradantes de YAP, inhibidores o degradantes del proteasoma, inhibidores o degradantes de HSP90, inhibidores o degradantes de la farnesil transferasa, inhibidores o degradantes de PTEN, inhibidores o degradantes de vías de transducción de señales, inhibidores de puntos de control, moduladores de la vía de apoptosis, agentes quimioterapéuticos, terapias dirigidas a la angiogénesis, agentes dirigidos a la inmunidad, radioterapia, y sus combinaciones.