# COMPUESTOS CÍCLICOS FUSIONADOS Y USO DE LOS MISMOS

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

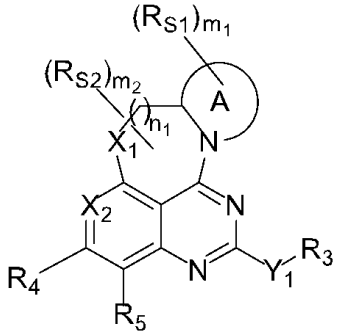
La invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de múltiples formas de proteína K-Ras, incluidos los tipos K-Ras tipo silvestre y K-Ras mutante, composiciones que comprenden los mismos y los métodos para usar los mismos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Hay necesidades no satisfechas de desarrollar nuevos inhibidores múltiples de K-Ras para tratar cánceres mediados por K-Ras.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En la presente se proporciona un compuesto de la fórmula (I):




Fórmula (I)

un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo, un profármaco del mismo, una molécula deuterada del mismo o una molécula PROTAC del mismo;

En donde, la definición de cada una de las variables es la siguiente.

También se proporciona en la presente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto como se define en la presente, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona en la presente un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, o la composición farmacéutica como se define en la presente a un sujeto en necesidad del mismo.

También se proporciona en la presente un método para tratar el cáncer en un sujeto en necesidad del mismo, el método comprende (a) determinar si el cáncer está asociado con la mutación K-Ras G12C, K-Ras G12D, K-Ras G12V, K-Ras G13D, K-Ras G12R, K-Ras G12S, K-Ras G12A, K-Ras Q61H y/o la amplificación tipo silvestre de K-Ras; y (b) si es así, administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, o la composición farmacéutica como se define en la presente al sujeto en necesidad del mismo.

También se proporciona en la presente el compuesto, o la composición farmacéutica como se define en la presente para usarse en terapia.

También se proporciona en la presente el compuesto o la composición farmacéutica como se define en la presente para usarse como un medicamento.

También se proporciona en la presente el compuesto, o la composición farmacéutica como se define en la presente para usarse en un método para el tratamiento del cáncer.

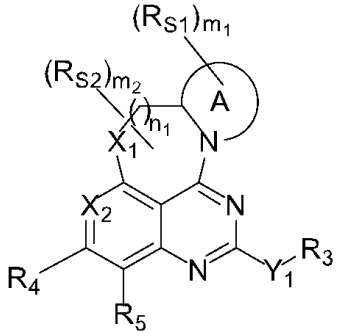
También se proporciona en la presente un uso del compuesto, o la composición farmacéutica como se define en la presente para el tratamiento del cáncer.

También se proporciona en la presente un uso del compuesto, o la composición farmacéutica como se define en la presente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En la presente se proporcionan las siguientes divulgaciones:

[1]. Un compuesto de la fórmula (I):




Fórmula (I)

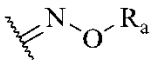
un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, un profármaco del mismo, una molécula deuterada del mismo o una molécula PROTAC del mismo;

En donde,

$X_1$ en cada aparición es independientemente un enlace, $-C(R_{X11})(R_{X12})-$, $-NR_{X13}-$, -O-, -S-, -S(=O)- o $-S(=O)_2-$;

$R_{X11}$ o $R_{X12}$ es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, $-N(R_A)_2$, $-OR_A$, $-SR_A$, $-S(=O)R_B$, $-S(=O)_2R_B$, $-C(=O)R_B$, $-C(=O)OR_B$, $-C(=O)N(R_B)_2$, $-S(=O)OR_B$, $-S(=O)N(R_B)_2$, $-S(=O)_2OR_B$, $-S(=O)_2N(R_B)_2$, $-P(=O)(R_B)_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -

alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_C)_2$, $-OR_C$, $-SR_C$, $-S(=O)R_D$, $-S(=O)_2R_D$, $-C(=O)R_D$, $-C(=O)OR_C$, $-OC(=O)R_D$, $-C(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CC(=O)R_D$, $-OC(=O)OR_C$, $-NR_CC(=O)OR_D$, $-OC(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CC(=O)N(R_C)_2$, $-S(=O)OR_C$, $-OS(=O)R_D$, $-S(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CS(=O)R_D$, $-S(=O)_2OR_C$, $-OS(=O)_2R_D$, $-S(=O)_2N(R_C)_2$, $-NR_CS(=O)_2R_D$, $-OS(=O)_2OR_C$, $-NR_CS(=O)_2OR_C$, $-OS(=O)_2NR_C$, $-NR_CS(=O)_2N(R_C)_2$, $-P(R_C)_2$, $-P(=O)(R_D)_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Opcionalmente, $R_{X11}$ y $R_{X12}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman  ,  ,  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10; en donde, dicho  , anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o anillo heterocíclico de 3 a 10 está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{SX1}$;

$R_{X13}$ es hidrógeno, deuterio, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, $-S(=O)R_B$, $-S(=O)_2R_B$, $-C(=O)R_B$, $-C(=O)OR_B$, $-C(=O)N(R_B)_2$, $-S(=O)OR_B$, $-S(=O)N(R_B)_2$, $-S(=O)_2OR_B$, $-S(=O)_2N(R_B)_2$, $-P(=O)(R_B)_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_C)_2$, $-OR_C$, $-SR_C$, $-S(=O)R_D$, $-S(=O)_2R_D$, $-C(=O)R_D$, $-C(=O)OR_C$, $-OC(=O)R_D$, $-C(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CC(=O)R_D$, $-OC(=O)OR_C$, $-NR_CC(=O)OR_D$, $-OC(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CC(=O)N(R_C)_2$, $-S(=O)OR_C$, $-OS(=O)R_D$, $-S(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CS(=O)R_D$, $-S(=O)_2OR_C$, $-OS(=O)_2R_D$, $-S(=O)_2N(R_C)_2$, $-NR_CS(=O)_2R_D$, $-OS(=O)_2OR_C$, $-NR_CS(=O)_2OR_C$, $-OS(=O)_2NR_C$, $-NR_CS(=O)_2N(R_C)_2$, $-P(R_C)_2$, $-P(=O)(R_D)_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

$X_2$ en cada aparición es independientemente N o $CR_1$;

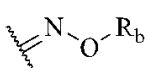
$R_1$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, -$NO_2$, -$N_3$, oxo, -$N(R_{1A})_2$, -$OR_{1A}$, -$SR_{1A}$, -$S(=O)R_{1B}$, -$S(=O)_2R_{1B}$, -$C(=O)R_{1B}$, -$C(=O)OR_{1A}$, -$OC(=O)R_{1B}$, -$C(=O)N(R_{1A})_2$, -$NR_{1A}C(=O)R_{1B}$, -$OC(=O)OR_{1A}$, -$NR_{1A}C(=O)OR_{1A}$, -$NR_{1A}C(=S)OR_{1A}$, -$OC(=O)N(R_{1A})_2$, -$NR_{1A}C(=O)N(R_{1A})_2$, -$S(=O)OR_{1A}$, -$OS(=O)R_{1B}$, -$S(=O)N(R_{1A})_2$, -$NR_{1A}S(=O)R_{1B}$, -$S(=O)_2OR_{1A}$, -$OS(=O)_2R_{1B}$, -$S(=O)_2N(R_{1A})_2$, -$NR_{1A}S(=O)_2R_{1B}$, -$OS(=O)_2OR_{1A}$, -$NR_{1A}S(=O)_2OR_{1A}$, -$OS(=O)_2N(R_{1A})_2$, -$NR_{1A}S(=O)_2N(R_{1A})_2$, -$P(R_{1A})_2$, -$P(=O)(R_{1B})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, -$NO_2$, -$N_3$, oxo, -$N(R_{1C})_2$, -$OR_{1C}$, -$SR_{1C}$, -$S(=O)R_{1D}$, -$S(=O)_2R_{1D}$, -$C(=O)R_{1D}$, -$C(=O)OR_{1D}$, -$OC(=O)R_{1D}$, -$C(=O)N(R_{1C})_2$, -$NR_{1C}C(=O)R_{1D}$, -$OC(=O)OR_{1C}$, -$NR_{1C}C(=O)OR_{1C}$, -$NR_{1C}C(=S)OR_{1C}$, -$OC(=O)N(R_{1C})_2$, -$NR_{1C}C(=O)N(R_{1C})_2$, -$S(=O)OR_{1C}$, -$OS(=O)R_{1D}$, -$S(=O)N(R_{1C})_2$, -$NR_{1C}S(=O)R_{1D}$, -$S(=O)_2OR_{1C}$, -$OS(=O)_2R_{1D}$, -$S(=O)_2N(R_{1C})_2$, -$NR_{1C}S(=O)_2R_{1D}$, -$OS(=O)_2OR_{1C}$, -$NR_{1C}S(=O)_2OR_{1C}$, -$OS(=O)_2N(R_{1C})_2$, -$NR_{1C}S(=O)_2N(R_{1C})_2$, -$P(R_{1C})_2$, -$P(=O)(R_{1D})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

$n_1$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

El anillo A es un anillo heterocíclico de 3 a 20 miembros que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, o un anillo heterocíclico de 3 a 20 miembros (tal como 3-10) que comprende uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, S, S=O o S $(=O)_2$ excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina;

$R_{S1}$ es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, -$NO_2$, -$N_3$, oxo, -$N(R_{S1A})_2$, -$OR_{S1A}$, -$SR_{S1A}$, -$S(=O)R_{S1B}$, -$S(=O)_2R_{S1B}$, -$C(=O)R_{S1B}$, -$C(=O)OR_{S1A}$, -$OC(=O)R_{S1B}$, -$C(=O)N(R_{S1A})_2$, -$N_{S1A}C(=O)R_{S1B}$, -$OC(=O)OR_{S1A}$, -$N_{S1A}C(=O)OR_{S1A}$, -$NR_{S1A}C(=S)O_{S1A}$, -$OC(=O)N(R_{S1A})_2$, -$NR_{S1A}C(=O)N(R_{S1A})_2$, -$S(=O)OR_{S1A}$, -$OS(=O)R_{S1B}$, -$S(=O)N(R_{S1A})_2$, -$NR_{S1A}S(=O)R_{S1B}$, -$S(=O)_2OR_{S1A}$, -$OS(=O)_2R_{S1B}$, -$S(=O)_2N(R_{S1A})_2$, -$NR_{S1A}S(=O)_2R_{S1B}$, -$OS(=O)_2OR_{S1A}$, -$NR_{S1A}S(=O)_2OR_{S1A}$, -$OS(=O)_2N(R_{S1A})_2$, -

$NR_{S1A}S(=O)_2N(R_{S1A})_2$, $-P(R_{S1A})_2$, $-P(=O)(R_{S1B})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_{S1C})_2$, $-OR_{S1C}$, $-SR_{S1C}$, $-S(=O)R_{S1D}$, $-S(=O)_2R_{S1D}$, $-C(=O)R_{S1D}$, $-C(=O)OR_{S1C}$, $-OC(=O)R_{S1D}$, $-C(=O)N(R_{S1C})_2$, $-NR_{S1C}C(=O)R_{S1D}$, $-OC(=O)OR_{S1C}$, $-NR_{S1C}C(=O)OR_{S1C}$, $-NR_{S1C}C(=S)OR_{S1C}$, $-OC(=O)N(R_{S1C})_2$, $-NR_{S1C}C(=O)N(R_{S1C})_2$, $-S(=O)OR_{S1C}$, $-OS(=O)R_{S1D}$, $-S(=O)N(R_{S1C})_2$, $-NR_{S1C}S(=O)R_{S1D}$, $-S(=O)_2OR_{S1C}$, $-OS(=O)_2R_{S1D}$, $-S(=O)_2N(R_{S1C})_2$, $-NR_{S1C}S(=O)_2R_{S1D}$, $-OS(=O)_2OR_{S1C}$, $-NR_{S1C}S(=O)_2OR_{S1C}$, $-OS(=O)_2N(R_{S1C})_2$, $-NR_{S1C}S(=O)_2N(R_{S1C})_2$, $-P(R_{S1C})_2$, $-P(=O)(R_{S1D})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Opcionalmente, dos $R_{S1}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman  ,  ,  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10; en donde, dicho  , anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o anillo heterocíclico de 3 a 10 está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S11}$;

Opcionalmente, dos $R_{S1}$ adyacentes, conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos respectivamente forman  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo arilo de 6 a 10 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde, cada uno de los anillos está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S12}$;

Opcionalmente, dos $R_{S1}$ no adyacentes, se conectan conjuntamente para formar un puente que contiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, en donde, cada uno de los átomos de carbono puenteados está independientemente no reemplazado o reemplazado por 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, S=O o $S(=O)_2$; el hidrógeno en cada uno de los átomos de carbono o átomos de N está independientemente insustituido o sustituido con $R_{S13}$;

$m_1$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9;

$R_{S2}$ es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, -$NO_2$, -$N_3$, oxo, -$N(R_{S2A})_2$, -$OR_{S2A}$, -$SR_{S2A}$, -$S(=O)R_{S2B}$, -$S(=O)_2R_{S2B}$, -$C(=O)R_{S2B}$, -$C(=O)OR_{S2A}$, -$OC(=O)R_{S2B}$, -$C(=O)N(R_{S2A})_2$, -$NR_{S2A}C(=O)R_{S2B}$, -$OC(=O)OR_{S2A}$, -$NR_{S2A}C(=O)OR_{S2A}$, -$NR_{S2A}C(=S)OR_{S2A}$, -$OC(=O)N(R_{S2A})_2$, -$NR_{S2A}C(=O)N(R_{S2A})_2$, -$S(=O)OR_{S2A}$, -$OS(=O)R_{S2B}$, -$S(=O)N(R_{S2A})_2$, -$NR_{S2A}S(=O)R_{S2B}$, -$S(=O)_2OR_{S2A}$, -$OS(=O)_2R_{S2B}$, -$S(=O)_2N(R_{S2A})_2$, -$NR_{S2A}S(=O)_2R_{S2B}$, -$OS(=O)_2OR_{S2A}$, -$NR_{S2A}S(=O)_2OR_{S2A}$, -$OS(=O)_2N(R_{S2A})_2$, -$NR_{S2A}S(=O)_2N(R_{S2A})_2$, -$P(R_{S2A})_2$, -$P(=O)(R_{S2B})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, -$NO_2$, -$N_3$, oxo, -$N(R_{S2C})_2$, -$OR_{S2C}$, -$SR_{S2C}$, -$S(=O)R_{S2D}$, -$S(=O)_2R_{S2D}$, -$C(=O)R_{S2D}$, -$C(=O)OR_{S2D}$, -$OC(=O)R_{S2D}$, -$C(=O)N(R_{S2C})_2$, -$NR_{S2C}C(=O)R_{S2D}$, -$OC(=O)OR_{S2C}$, -$NR_{S2C}C(=O)OR_{S2C}$, -$NR_{S2C}C(=S)OR_{S2C}$, -$OC(=O)N(R_{S2C})_2$, -$NR_{S2C}C(=O)N(R_{S2C})_2$, -$S(=O)OR_{S2C}$, -$OS(=O)R_{S2D}$, -$S(=O)N(R_{S2C})_2$, -$NR_{S2C}S(=O)R_{S2D}$, -$S(=O)_2OR_{S2C}$, -$OS(=O)_2R_{S2D}$, -$S(=O)_2N(R_{S2C})_2$, -$NR_{S2C}S(=O)_2R_{S2D}$, -$OS(=O)_2OR_{S2C}$, -$NR_{S2C}S(=O)_2OR_{S2C}$, -$OS(=O)_2N(R_{S2C})_2$, -$NR_{S2C}S(=O)_2N(R_{S2C})_2$, -$P(R_{S2C})_2$, -$P(=O)(R_{S2D})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Opcionalmente, dos $R_{S2}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman  ,  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10; en donde, dicho  , anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o anillo heterocíclico de 3 a 10 está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S21}$;

Opcionalmente, dos $R_{S2}$ adyacentes, conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos respectivamente forman  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo arilo de 6 a 10 miembros o un anillo heteroarilo de

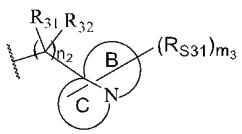
5 a 10 miembros, en donde, cada uno de los anillos está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S22}$;

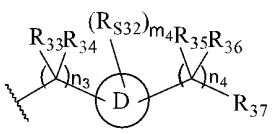
Opcionalmente, dos $R_{S2}$ no adyacentes, se conectan conjuntamente para formar un puente que contiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, en donde, cada uno de los átomos de carbono puenteados está independientemente no reemplazado o reemplazado por 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, S=O o $S(=O)_2$; el hidrógeno en cada uno de los átomos de carbono o átomos de N está independientemente insustituido o sustituido con $R_{S23}$;

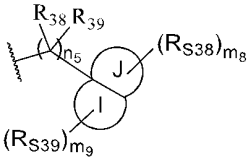
$m_2$ es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

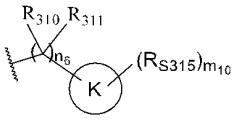
$Y_1$ es un enlace, O, S, S (=O), $S(=O)_2$ o $NR_{Y11}$;

$R_{Y11}$ es hidrógeno, deuterio, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, $-S(=O)R_B$, $-S(=O)_2R_B$, $-C(=O)R_B$, $-C(=O)OR_B$, $-C(=O)N(R_B)_2$, $-S(=O)OR_B$, $-S(=O)N(R_B)_2$, $-S(=O)_2OR_B$, $-S(=O)_2N(R_B)_2$, $-P(=O)(R_B)_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_C)_2$, $-OR_C$, $-SR_C$, $-S(=O)R_D$, $-S(=O)_2R_D$, $-C(=O)R_D$, $-C(=O)OR_C$, $-OC(=O)R_D$, $-C(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CC(=O)R_D$, $-OC(=O)OR_C$, $-NR_CC(=O)OR_D$, $-OC(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CC(=O)N(R_C)_2$, $-S(=O)OR_C$, $-OS(=O)R_D$, $-S(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CS(=O)R_D$, $-S(=O)_2OR_C$, $-OS(=O)_2R_D$, $-S(=O)_2N(R_C)_2$, $-NR_CS(=O)_2R_D$, $-OS(=O)_2OR_C$, $-NR_CS(=O)_2OR_C$, $-OS(=O)_2NR_C$, $-NR_CS(=O)_2N(R_C)_2$, $-P(R_C)_2$, $-P(=O)(R_D)_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

$R_3$ es 

, 

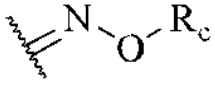
, 

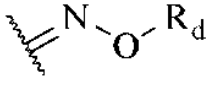
o 

,

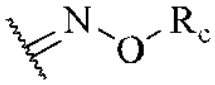
Cada uno de $R_{31}$, $R_{32}$, $R_{33}$, $R_{34}$, $R_{35}$, $R_{36}$, $R_{38}$, $R_{39}$, $R_{310}$ y $R_{311}$ es independientemente

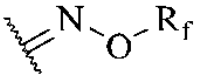
hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, $-N(R_A)_2$, $-OR_A$, $-SR_A$, $-S(=O)R_B$, $-S(=O)_2R_B$, $-C(=O)R_B$, $-C(=O)OR_A$, $-C(=O)N(R_A)_2$, $-S(=O)OR_A$, $-S(=O)N(R_A)_2$, $-S(=O)_2OR_A$, $-S(=O)_2N(R_A)_2$, $-P(=O)(R_B)_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_C)_2$, $-OR_C$, $-SR_C$, $-S(=O)R_D$, $-S(=O)_2R_D$, $-C(=O)R_D$, $-C(=O)OR_C$, $-OC(=O)R_D$, $-C(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CC(=O)R_D$, $-OC(=O)OR_C$, $-NR_CC(=O)OR_D$, $-OC(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CC(=O)N(R_C)_2$, $-S(=O)OR_C$, $-OS(=O)R_D$, $-S(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CS(=O)R_D$, $-S(=O)_2OR_C$, $-OS(=O)_2R_D$, $-S(=O)_2N(R_C)_2$, $-NR_CS(=O)_2R_D$, $-OS(=O)_2OR_C$, $-NR_CS(=O)_2OR_C$, $-OS(=O)_2NR_C$, $-NR_CS(=O)_2N(R_C)_2$, $-P(R_C)_2$, $-P(=O)(R_D)_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

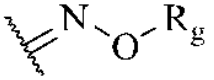
Opcionalmente, $R_{31}$ y $R_{32}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman  ,  ,  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10; en donde, dicho  , anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o anillo heterocíclico de 3 a 10 está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S33}$;

Opcionalmente, $R_{33}$ y $R_{34}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman  ,  ,  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10; en donde, dicho  , anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o anillo heterocíclico de 3 a 10 está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S34}$;

Opcionalmente, $R_{35}$ y $R_{36}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están

unidos forman  ,  ,  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10; en donde, dicho  , anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o anillo heterocíclico de 3 a 10 está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S35}$;

Opcionalmente, $R_{38}$ y $R_{39}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman  ,  ,  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10; en donde, dicho  , anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o anillo heterocíclico de 3 a 10 está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S310}$;

Opcionalmente, $R_{310}$ y $R_{311}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman  ,  ,  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10; en donde, dicho  , anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o anillo heterocíclico de 3 a 10 está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S316}$;

$n_2$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

$n_3$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

$n_4$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

$n_5$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

$n_6$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

El anillo B es un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente de forma adicional 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, S(=O) o $S(=O)_2$;

El anillo C es un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente de forma adicional 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, S(=O) o $S(=O)_2$;

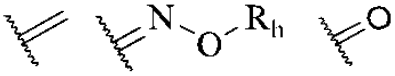
El anillo D es un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros;

El anillo I es un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, S(=O) o $S(=O)_2$;

El anillo J es un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, S(=O) o $S(=O)_2$;

El anillo K es anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, S(=O) o $S(=O)_2$;

$R_{S31}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_{S31A})_2$, $-OR_{S31A}$, $-SR_{S31A}$, $-S(=O)R_{S31B}$, $-S(=O)_2R_{S31B}$, $-C(=O)R_{S31B}$, $-C(=O)OR_{S31A}$, $-OC(=O)R_{S31B}$, $-C(=O)N(R_{S31A})_2$, $-NR_{S31A}C(=O)R_{S31B}$, $-OC(=O)OR_{S31A}$, $-NR_{S31A}C(=O)OR_{S31A}$, $-NR_{S31A}C(=S)OR_{S31A}$, $-OC(=O)N(R_{S31A})_2$, $-NR_{S31A}C(=O)N(R_{S31A})_2$, $-S(=O)OR_{S31A}$, $-OS(=O)R_{S31B}$, $-S(=O)N(R_{S31A})_2$, $-NR_{S31A}S(=O)R_{S31B}$, $-S(=O)_2OR_{S31A}$, $-OS(=O)_2R_{S31B}$, $-S(=O)_2N(R_{S31A})_2$, $-NR_{S31A}S(=O)_2R_{S31B}$, $-OS(=O)_2OR_{S31A}$, $-NR_{S31A}S(=O)_2OR_{S31A}$, $-OS(=O)_2N(R_{S31A})_2$, $-NR_{S31A}S(=O)_2N(R_{S31A})_2$, $-P(R_{S31A})_2$, $-P(=O)(R_{S31B})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_{S31C})_2$, $-OR_{S31C}$, $-SR_{S31C}$, $-S(=O)R_{S31D}$, $-S(=O)_2R_{S31D}$, $-C(=O)R_{S31D}$, $-C(=O)OR_{S31C}$, $-OC(=O)R_{S31D}$, $-C(=O)N(R_{S31C})_2$, $-NR_{S31C}C(=O)R_{S31D}$, $-OC(=O)OR_{S31C}$, $-NR_{S31C}C(=O)OR_{S31C}$, $-NR_{S31C}C(=S)OR_{S31C}$, $-OC(=O)N(R_{S31C})_2$, $-NR_{S31C}C(=O)N(R_{S31C})_2$, $-S(=O)OR_{S31C}$, $-OS(=O)R_{S31D}$, $-S(=O)N(R_{S31C})_2$, $-NR_{S31C}S(=O)R_{S31D}$, $-S(=O)_2OR_{S31C}$, $-OS(=O)_2R_{S31D}$, $-S(=O)_2N(R_{S31C})_2$, $-NR_{S31C}S(=O)_2R_{S31D}$, $-OS(=O)_2OR_{S31C}$, $-NR_{S31C}S(=O)_2OR_{S31C}$, $-OS(=O)_2N(R_{S31C})_2$, $-NR_{S31C}S(=O)_2N(R_{S31C})_2$, $-P(R_{S31C})_2$, $-P(=O)(R_{S31D})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Opcionalmente, dos $R_{S31}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un

anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros; en donde, dicho  , anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o anillo heterocíclico de 3 a 10 está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S311}$;

Opcionalmente, dos $R_{S31}$ adyacentes, conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales están unidos respectivamente forman  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo arilo de 6 a 10 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde, cada uno de los anillos está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S312}$;

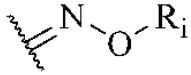
Opcionalmente, dos $R_{S31}$ no adyacentes, se conectan conjuntamente para formar un puente que contiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, en donde, cada uno de los átomos de carbono puenteados está independientemente no reemplazado o reemplazado por 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, S=O o $S(=O)_2$; el hidrógeno en cada uno de los átomos de carbono o átomos de N está independientemente insustituido o sustituido con $R_{S313}$;

$m_3$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12;

$R_{S32}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_{S32A})_2$, $-OR_{S32A}$, $-SR_{S32A}$, $-S(=O)R_{S32B}$, $-S(=O)_2R_{S32B}$, $-C(=O)R_{S32B}$, $-C(=O)OR_{S32A}$, $-OC(=O)R_{S32B}$, $-C(=O)N(R_{S32A})_2$, $-NR_{S32A}C(=O)R_{S32B}$, $-OC(=O)OR_{S32A}$, $-NR_{S32A}C(=O)OR_{S32A}$, $-NR_{S32A}C(=S)OR_{S32A}$, $-OC(=O)N(R_{S32A})_2$, $-NR_{S32A}C(=O)N(R_{S32A})_2$, $-S(=O)OR_{S32A}$, $-OS(=O)R_{S32B}$, $-S(=O)N(R_{S32A})_2$, $-NR_{S32A}S(=O)R_{S32B}$, $-S(=O)_2OR_{S32A}$, $-OS(=O)_2R_{S32B}$, $-S(=O)_2N(R_{S32A})_2$, $-NR_{S32A}S(=O)_2R_{S32B}$, $-OS(=O)_2OR_{S32A}$, $-NR_{S32A}S(=O)_2OR_{S32A}$, $-OS(=O)_2N(R_{S32A})_2$, $-NR_{S32A}S(=O)_2N(R_{S32A})_2$, $-P(R_{S32A})_2$, $-P(=O)(R_{S32B})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_{S32C})_2$, $-OR_{S32C}$, $-SR_{S32C}$, $-S(=O)R_{S32C}$, $-S(=O)_2R_{S32D}$, $-C(=O)R_{S32D}$, $-C(=O)OR_{S32C}$, $-OC(=O)R_{S32D}$, $-C(=O)N(R_{S32C})_2$, -

$NR_{S32C}C(=O)R_{S32D}$, $-OC(=O)OR_{S32C}$, $-NR_{S32C}C(=O)OR_{S32C}$, $-NR_{S32C}C(=S)OR_{S32C}$, $-OC(=O)N(R_{S32C})_2$, $-NR_{S32C}C(=O)N(R_{S32C})_2$, $-S(=O)OR_{S32C}$, $-OS(=O)R_{S32C}$, $-S(=O)N(R_{S32C})_2$, $-NR_{S32C}S(=O)R_{S32D}$, $-S(=O)_2OR_{S32C}$, $-OS(=O)_2R_{S32D}$, $-S(=O)_2N(R_{S32C})_2$, $-NR_{S32C}S(=O)_2R_{S32D}$, $-OS(=O)_2OR_{S32C}$, $-NR_{S32C}S(=O)_2OR_{S32C}$, $-OS(=O)_2N(R_{S32C})_2$, $-NR_{S32C}S(=O)_2N(R_{S32C})_2$, $-P(R_{S32C})_2$, $-P(=O)(R_{S32D})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Opcionalmente, dos $R_{S32}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman

 ,  ,  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10; en donde, dicho  , anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o anillo heterocíclico de 3 a 10 está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S321}$;

Opcionalmente, dos $R_{S32}$ adyacentes, conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales están unidos respectivamente forman  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo arilo de 6 a 10 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde, cada uno de los anillos está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S322}$;

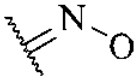
Opcionalmente, dos $R_{S32}$ no adyacentes, se conectan conjuntamente para formar un puente que contiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, en donde, cada uno de los átomos de carbono puenteados está independientemente no reemplazado o reemplazado por 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, S=O o $S(=O)_2$; el hidrógeno en cada uno de los átomos de carbono o átomos de N está independientemente insustituido o sustituido con $R_{S323}$;

$m_4$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

$R_{37}$ es $-N(R_{37A})_2$ o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde dicho heterociclilo de 3 a 10 miembros está independientemente sustituido de forma opcional con uno o más $R_{S37}$;

$R_{S38}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_{S38A})_2$, $-OR_{S38A}$, $-SR_{S38A}$, $-S(=O)R_{S38B}$, $-S(=O)_2R_{S38B}$, $-C(=O)R_{S38B}$, $-C(=O)OR_{S38A}$, $-OC(=O)R_{S38B}$, $-C(=O)N(R_{S38A})_2$, $-NR_{S38A}C(=O)R_{S38B}$, $-OC(=O)OR_{S38A}$, $-NR_{S38A}C(=O)OR_{S38A}$, $-NR_{S38A}C(=S)OR_{S38A}$, $-OC(=O)N(R_{S38A})_2$, $-NR_{S38A}C(=O)N(R_{S38A})_2$, $-S(=O)OR_{S38A}$, $-OS(=O)R_{S38B}$, $-S(=O)N(R_{S38A})_2$, $-NR_{S38A}S(=O)R_{S38B}$, $-S(=O)_2OR_{S38A}$, -

$OS(=O)_2R_{S38B}$, $-S(=O)_2N(R_{S38A})_2$, $-NR_{S38A}S(=O)_2R_{S38B}$, $-OS(=O)_2OR_{S38A}$, $-NR_{S38A}S(=O)_2OR_{S38A}$, $-OS(=O)_2N(R_{S38A})_2$, $-NR_{S38A}S(=O)_2N(R_{S38A})_2$, $-P(R_{S38A})_2$, $-P(=O)(R_{S38B})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_{S38C})_2$, $-OR_{S38C}$, $-SR_{S38C}$, $-S(=O)R_{S38D}$, $-S(=O)_2R_{S38D}$, $-C(=O)R_{S38D}$, $-C(=O)OR_{S38C}$, $-OC(=O)R_{S38D}$, $-C(=O)N(R_{S38C})_2$, $-NR_{S38C}C(=O)R_{S38D}$, $-OC(=O)OR_{S38C}$, $-NR_{S38C}C(=O)OR_{S38C}$, $-NR_{S38C}C(=S)OR_{S38C}$, $-OC(=O)N(R_{S38C})_2$, $-NR_{S38C}C(=O)N(R_{S38C})_2$, $-S(=O)OR_{S38C}$, $-OS(=O)R_{S38D}$, $-S(=O)N(R_{S38C})_2$, $-NR_{S38C}S(=O)R_{S38D}$, $-S(=O)_2OR_{S38C}$, $-OS(=O)_2R_{S38D}$, $-S(=O)_2N(R_{S38C})_2$, $-NR_{S38C}S(=O)_2R_{S38D}$, $-OS(=O)_2OR_{S38C}$, $-NR_{S38C}S(=O)_2OR_{S38C}$, $-OS(=O)_2N(R_{S38C})_2$, $-NR_{S38C}S(=O)_2N(R_{S38C})_2$, $-P(R_{S38C})_2$, $-P(=O)(R_{S38D})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Opcionalmente, dos $R_{S38}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman  ,  ,  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros; en donde, dicho  , anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o anillo heterocíclico de 3 a 10 está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S381}$;

Opcionalmente, dos $R_{S38}$ adyacentes, conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales están unidos respectivamente forman  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo arilo de 6 a 10 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde, cada uno de los anillos está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S382}$;

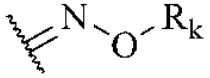
Opcionalmente, dos $R_{S38}$ no adyacentes, se conectan conjuntamente para formar un puente que contiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, en donde, cada uno de los átomos de carbono puenteados está independientemente no reemplazado o reemplazado por 1 o 2

heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, S=O o $S(=O)_2$; el hidrógeno en cada uno de los átomos de carbono o átomos de N está independientemente insustituido o sustituido con $R_{S383}$;

$m_8$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12;

$R_{S39}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_{S39A})_2$, $-OR_{S39A}$, $-SR_{S39A}$, $-S(=O)R_{S39B}$, $-S(=O)_2R_{S39B}$, $-C(=O)R_{S39B}$, $-C(=O)OR_{S39A}$, $-OC(=O)R_{S39B}$, $-C(=O)N(R_{S39A})_2$, $-NR_{S39A}C(=O)R_{S39B}$, $-OC(=O)OR_{S39A}$, $-NR_{S39A}C(=O)OR_{S39A}$, $-NR_{S39A}C(=S)OR_{S39A}$, $-OC(=O)N(R_{S39A})_2$, $-NR_{S39A}C(=O)N(R_{S39A})_2$, $-S(=O)OR_{S39A}$, $-OS(=O)R_{S39B}$, $-S(=O)N(R_{S39A})_2$, $-NR_{S39A}S(=O)R_{S39B}$, $-S(=O)_2OR_{S39A}$, $-OS(=O)_2R_{S39B}$, $-S(=O)_2N(R_{S39A})_2$, $-NR_{S39A}S(=O)_2R_{S39B}$, $-OS(=O)_2OR_{S39A}$, $-NR_{S39A}S(=O)_2OR_{S39A}$, $-OS(=O)_2N(R_{S39A})_2$, $-NR_{S39A}S(=O)_2N(R_{S39A})_2$, $-P(R_{S39A})_2$, $-P(=O)(R_{S39B})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_{S39C})_2$, $-OR_{S39C}$, $-SR_{S39C}$, $-S(=O)R_{S39C}$, $-S(=O)_2R_{S39D}$, $-C(=O)R_{S39D}$, $-C(=O)OR_{S39C}$, $-OC(=O)R_{S39D}$, $-C(=O)N(R_{S39C})_2$, $-NR_{S39C}C(=O)R_{S39D}$, $-OC(=O)OR_{S39C}$, $-NR_{S39C}C(=O)OR_{S39C}$, $-NR_{S39C}C(=S)OR_{S39C}$, $-OC(=O)N(R_{S39C})_2$, $-NR_{S39C}C(=O)N(R_{S39C})_2$, $-S(=O)OR_{S39C}$, $-OS(=O)R_{S39C}$, $-S(=O)N(R_{S39C})_2$, $-NR_{S39C}S(=O)R_{S39D}$, $-S(=O)_2OR_{S39C}$, $-OS(=O)_2R_{S39D}$, $-S(=O)_2N(R_{S39C})_2$, $-NR_{S39C}S(=O)_2R_{S39D}$, $-OS(=O)_2OR_{S39C}$, $-NR_{S39C}S(=O)_2OR_{S39C}$, $-OS(=O)_2N(R_{S39C})_2$, $-NR_{S39C}S(=O)_2N(R_{S39C})_2$, $-P(R_{S39C})_2$, $-P(=O)(R_{S39D})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Opcionalmente, dos $R_{S39}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman


, 
, 
, un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10; en donde, dicho 
, anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o anillo

heterocíclico de 3 a 10 está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S391}$;

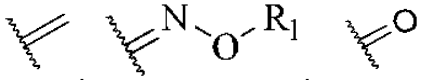
Opcionalmente, dos $R_{S39}$ adyacentes, conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales están unidos respectivamente forman  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo arilo de 6 a 10 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde, cada uno de los anillos está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S392}$;

Opcionalmente, dos $R_{S39}$ no adyacentes, se conectan conjuntamente para formar un puente que contiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, en donde, cada uno de los átomos de carbono puenteados está independientemente no reemplazado o reemplazado por 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, S=O o $S(=O)_2$; el hidrógeno en cada uno de los átomos de carbono o átomos de N está independientemente insustituido o sustituido con $R_{S393}$;

$m_9$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

$R_{S315}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_{S315A})_2$, $-OR_{S315A}$, $-SR_{S315A}$, $-S(=O)R_{S315B}$, $-S(=O)_2R_{S315B}$, $-C(=O)R_{S315B}$, $-C(=O)OR_{S315A}$, $-OC(=O)R_{S315B}$, $-C(=O)N(R_{S315A})_2$, $-NR_{S315A}C(=O)R_{S315B}$, $-OC(=O)OR_{S315A}$, $-NR_{S315A}C(=O)OR_{S315A}$, $-NR_{S315A}C(=S)OR_{S315A}$, $-OC(=O)N(R_{S315A})_2$, $-NR_{S315A}C(=O)N(R_{S315A})_2$, $-S(=O)OR_{S315A}$, $-OS(=O)R_{S315B}$, $-S(=O)N(R_{S315A})_2$, $-NR_{S315A}S(=O)R_{S315B}$, $-S(=O)_2OR_{S315A}$, $-OS(=O)_2R_{S315B}$, $-S(=O)_2N(R_{S315A})_2$, $-NR_{S315A}S(=O)_2R_{S315B}$, $-OS(=O)_2OR_{S315A}$, $-NR_{S315A}S(=O)_2OR_{S315A}$, $-OS(=O)_2N(R_{S315A})_2$, $-N\ R_{S315A}S(=O)_2N(R_{S315A})_2$, $-P(R_{S315A})_2$, $-P(=O)(R_{S315B})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_{S315C})_2$, $-OR_{S315C}$, $-SR_{S315C}$, $-S(=O)R_{S315C}$, $-S(=O)_2R_{S315D}$, $-C(=O)R_{S315D}$, $-C(=O)OR_{S315C}$, $-OC(=O)R_{S315D}$, $-C(=O)N(R_{S315C})_2$, $-NR_{S315C}C(=O)R_{S315D}$, $-OC(=O)OR_{S315C}$, $-NR_{S315C}C(=O)OR_{S315C}$, $-NR_{S315C}C(=S)OR_{S315C}$, $-OC(=O)N(R_{S315C})_2$, $-NR_{S315C}C(=O)N(R_{S315C})_2$, $-S(=O)OR_{S315C}$, $-OS(=O)R_{S315C}$, $-S(=O)N(R_{S315C})_2$, $-NR_{S315C}S(=O)R_{S315D}$, $-S(=O)_2OR_{S315C}$, -

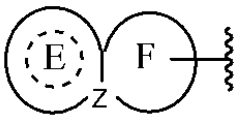
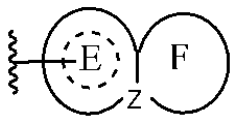
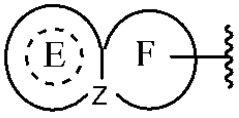
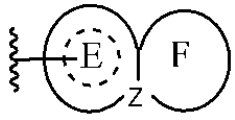
$OS(=O)_2R_{S315D}$, $-S(=O)_2N(R_{S315C})_2$, $-NR_{S315C}S(=O)_2R_{S315D}$, $-OS(=O)_2OR_{S315C}$, $-NR_{S315C}S(=O)_2OR_{S315C}$, $-OS(=O)_2N(R_{S315C})_2$, $-NR_{S315C}S(=O)_2N(R_{S315C})_2$, $-P(R_{S315C})_2$, $-P(=O)(R_{S315D})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Opcionalmente, dos $R_{S315}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10; en donde, dicho  , anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o anillo heterocíclico de 3 a 10 está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S3151}$;

Opcionalmente, dos $R_{S315}$ adyacentes, conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales están unidos respectivamente forman  , un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo arilo de 6 a 10 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde, cada uno de los anillos está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S3152}$;

Opcionalmente, dos $R_{S315}$ no adyacentes, se conectan conjuntamente para formar un puente que contiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, en donde, cada uno de los átomos de carbono puenteados está independientemente no reemplazado o reemplazado por 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, S=O o $S(=O)_2$; el hidrógeno en cada uno de los átomos de carbono o átomos de N está independientemente insustituido o sustituido con $R_{S3153}$;

$m_{10}$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

$R_4$ es arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros,  o  , en donde dicho arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros,  o  , está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{S4}$;

Z en cada aparición es independientemente C o N;

El anillo E en cada aparición es independientemente un anillo arilo de 6 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y el anillo F en cada aparición es un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros donde Z es C;

El anillo E en cada aparición es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y el anillo F en cada aparición es un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros donde Z es N;

$R_{S4}$ es independientemente deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, -$NO_2$, -$N_3$, oxo, -$N(R_{S4A})_2$, -$OR_{S4A}$, -$SR_{S4A}$, -$S(=O)R_{S4B}$, -$S(=O)_2R_{S4B}$, -$C(=O)R_{S4B}$, -$C(=O)OR_{S4A}$, -$OC(=O)R_{S4B}$, -$C(=O)N(R_{S4A})_2$, -$NR_{S4A}C(=O)R_{S4B}$, -$OC(=O)OR_{S4A}$, -$NR_{S4A}C(=O)OR_{S4A}$, -$NR_{S4A}C(=S)OR_{S4A}$, -$OC(=O)N(R_{S4A})_2$, -$NR_{S4A}C(=O)N(R_{S4A})_2$, -$S(=O)OR_{S4A}$, -$OS(=O)R_{S4B}$, -$S(=O)N(R_{S4A})_2$, -$NR_{S4A}S(=O)R_{S4B}$, -$S(=O)_2OR_{S4A}$, -$OS(=O)_2R_{S4B}$, -$S(=O)_2N(R_{S4A})_2$, -$NR_{S4A}S(=O)_2R_{S4B}$, -$OS(=O)_2OR_{S4A}$, -$NR_{S4A}S(=O)_2OR_{S4A}$, -$OS(=O)_2N(R_{S4A})_2$, -$NR_{S4A}S(=O)_2N(R_{S4A})_2$, -$P(R_{S4A})_2$, -$P(=O)(R_{S4B})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, -$NO_2$, -$N_3$, oxo, -$N(R_{S4C})_2$, -$OR_{S4C}$, -$SR_{S4C}$, -$S(=O)R_{S4D}$, -$S(=O)_2R_{S4D}$, -$C(=O)R_{S4D}$, -$C(=O)OR_{S4D}$, -$OC(=O)R_{S4D}$, -$C(=O)N(R_{S4C})_2$, -$NR_{S4C}C(=O)R_{S4D}$, -$OC(=O)OR_{S4C}$, -$NR_{S4C}C(=O)OR_{S4C}$, -$NR_{S4C}C(=S)OR_{S4C}$, -$OC(=O)N(R_{S4C})_2$, -$NR_{S4C}C(=O)N(R_{S4C})_2$, -$S(=O)OR_{S4C}$, -$OS(=O)R_{S4D}$, -$S(=O)N(R_{S4C})_2$, -$NR_{S4C}S(=O)R_{S4D}$, -$S(=O)_2OR_{S4C}$, -$OS(=O)_2R_{S4D}$, -$S(=O)_2N(R_{S4C})_2$, -$NR_{S4C}S(=O)_2R_{S4D}$, -$OS(=O)_2OR_{S4C}$, -$NR_{S4C}S(=O)_2OR_{S4C}$, -$OS(=O)_2N(R_{S4C})_2$, -$NR_{S4C}S(=O)_2N(R_{S4C})_2$, -$P(R_{S4C})_2$, -$P(=O)(R_{S4D})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

$R_5$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, -$NO_2$, -$N_3$, oxo, -$N(R_{5A})_2$, -$OR_{5A}$, -$SR_{5A}$, -$S(=O)R_{5B}$, -$S(=O)_2R_{5B}$, -$C(=O)R_{5B}$, -$C(=O)OR_{5A}$, -$OC(=O)R_{5B}$, -$C(=O)N(R_{5A})_2$, -$NR_{5A}C(=O)R_{5B}$, -$OC(=O)OR_{5A}$, -$NR_{5A}C(=O)OR_{5A}$, -$NR_{5A}C(=S)OR_{5A}$, -$OC(=O)N(R_{5A})_2$, -$NR_{5A}C(=O)N(R_{5A})_2$, -$S(=O)OR_{5A}$, -$OS(=O)R_{5B}$, -$S(=O)N(R_{5A})_2$, -$NR_{5A}S(=O)R_{5B}$, -$S(=O)_2OR_{5A}$, -$OS(=O)_2R_{5B}$, -$S(=O)_2N(R_{5A})_2$, -$NR_{5A}S(=O)_2R_{5B}$, -

$OS(=O)_2OR_{5A}$, $-NR_{5A}S(=O)_2OR_{5A}$, $-OS(=O)_2N(R_{5A})_2$, $-NR_{5A}S(=O)_2N(R_{5A})_2$, $-P(R_{5A})_2$, $-P(=O)(R_{5B})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_{5C})_2$, $-OR_{5C}$, $-SR_{5C}$, $-S(=O)R_{5D}$, $-S(=O)_2R_{5D}$, $-C(=O)R_{5D}$, $-C(=O)OR_{5D}$, $-OC(=O)R_{5D}$, $-C(=O)N(R_{5C})_2$, $-NR_{5C}C(=O)R_{5D}$, $-OC(=O)OR_{5C}$, $-NR_{5C}C(=O)OR_{5C}$, $-NR_{5C}C(=S)OR_{5C}$, $-OC(=O)N(R_{5C})_2$, $-NR_{5C}C(=O)N(R_{5C})_2$, $-S(=O)OR_{5C}$, $-OS(=O)R_{5D}$, $-S(=O)N(R_{5C})_2$, $-NR_{5C}S(=O)R_{5D}$, $-S(=O)_2OR_{5C}$, $-OS(=O)_2R_{5D}$, $-S(=O)_2N(R_{5C})_2$, $-NR_{5C}S(=O)_2R_{5D}$, $-OS(=O)_2OR_{5C}$, $-NR_{5C}S(=O)_2OR_{5C}$, $-OS(=O)_2N(R_{5C})_2$, $-NR_{5C}S(=O)_2N(R_{5C})_2$, $-P(R_{5C})_2$, $-P(=O)(R_{5D})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Cada uno de $R_{1A}$, $R_{1C}$, $R_{S1A}$, $R_{S1C}$, $R_{S2A}$, $R_{S2C}$, $R_{S31A}$, $R_{S31C}$, $R_{S32A}$, $R_{S32C}$, $R_{37A}$, $R_{S38A}$, $R_{S38C}$, $R_{S39A}$, $R_{S39C}$, $R_{S315A}$, $R_{S315C}$, $R_{S4A}$, $R_{S4C}$, $R_{5A}$, $R_{5C}$, $R_a$, $R_b$, $R_c$, $R_d$, $R_e$, $R_f$, $R_g$, $R_h$, $R_i$, $R_j$, $R_k$ y $R_l$ es independientemente hidrógeno, deuterio, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, $-S(=O)R_B$, $-S(=O)_2R_B$, $-C(=O)R_B$, $-C(=O)OR_B$, $-C(=O)N(R_B)_2$, $-S(=O)OR_B$, $-S(=O)N(R_B)_2$, $-S(=O)_2OR_B$, $-S(=O)_2N(R_B)_2$, $-P(=O)(R_B)_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_C)_2$, $-OR_C$, $-SR_C$, $-S(=O)R_D$, $-S(=O)_2R_D$, $-C(=O)R_D$, $-C(=O)OR_C$, $-OC(=O)R_D$, $-C(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CC(=O)R_D$, $-OC(=O)OR_C$, $-NR_CC(=O)OR_D$, $-OC(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CC(=O)N(R_C)_2$, $-S(=O)OR_C$, $-OS(=O)R_D$, $-S(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CS(=O)R_D$, $-S(=O)_2OR_C$, $-OS(=O)_2R_D$, $-S(=O)_2N(R_C)_2$, $-NR_CS(=O)_2R_D$, $-OS(=O)_2OR_C$, $-NR_CS(=O)_2OR_C$, $-OS(=O)_2NR_C$, $-NR_CS(=O)_2N(R_C)_2$, $-P(R_C)_2$, $-P(=O)(R_D)_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Opcionalmente, (dos $R_{1A}$, dos $R_{1C}$, dos $R_{S1A}$, dos $R_{S1C}$, dos $R_{S2A}$, dos $R_{S2C}$, dos $R_{S31A}$, dos $R_{S31C}$, dos $R_{S32A}$, dos $R_{S32C}$, dos $R_{37A}$, dos $R_{S38A}$, dos $R_{S38C}$, dos $R_{S39A}$, dos $R_{S39C}$, dos $R_{S315A}$, dos $R_{S315C}$, dos $R_{S4A}$, dos $R_{S4C}$, dos $R_{5A}$ o dos $R_{5C}$) conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde, dicho anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros o anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{SS}$;

Cada uno de $R_{1B}$, $R_{1D}$, $R_{S1B}$, $R_{S1D}$, $R_{S2B}$, $R_{S2D}$, $R_{S31B}$, $R_{S31D}$, $R_{S32B}$, $R_{S32D}$, $R_{S38B}$, $R_{S38D}$, $R_{S39B}$, $R_{S315B}$, $R_{S315D}$, $R_{S39D}$, $R_{S4B}$, $R_{S4D}$, $R_{5B}$ y $R_{5D}$ es independientemente hidrógeno, deuterio, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, $-N(R_A)_2$, $-OR_A$, $-SR_A$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_C)_2$, $-OR_C$, $-SR_C$, $-S(=O)R_D$, $-S(=O)_2R_D$, $-C(=O)R_D$, $-C(=O)OR_C$, $-OC(=O)R_D$, $-C(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CC(=O)R_D$, $-OC(=O)OR_C$, $-NR_CC(=O)OR_D$, $-OC(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CC(=O)N(R_C)_2$, $-S(=O)OR_C$, $-OS(=O)R_D$, $-S(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CS(=O)R_D$, $-S(=O)_2OR_C$, $-OS(=O)_2R_D$, $-S(=O)_2N(R_C)_2$, $-NR_CS(=O)_2R_D$, $-OS(=O)_2OR_C$, $-NR_CS(=O)_2OR_C$, $-OS(=O)_2NR_C$, $-NR_CS(=O)_2N(R_C)_2$, $-P(R_C)_2$, $-P(=O)(R_D)_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Cada uno de ($R_A$, $R_B$, $R_C$ y $R_D$) es independientemente hidrógeno, deuterio, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más $R_{SA}$;

Cada uno de $R_{SX1}$, $R_{S11}$, $R_{S12}$, $R_{S13}$, $R_{S21}$, $R_{S22}$, $R_{S23}$, $R_{S33}$, $R_{S34}$, $R_{S35}$, $R_{S37}$, $R_{S310}$, $R_{S316}$,

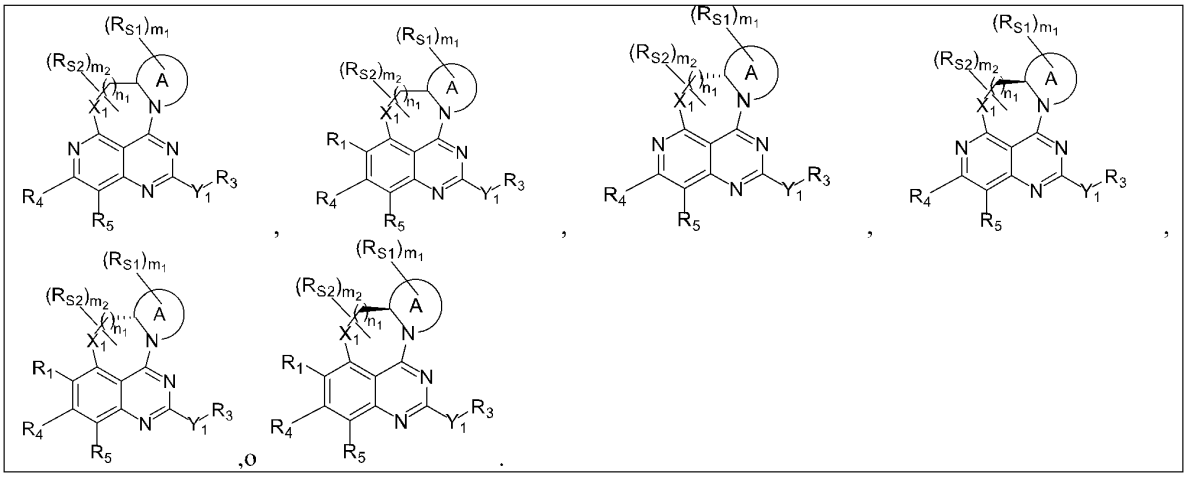
$R_{S311}$, $R_{S312}$, $R_{S313}$, $R_{S321}$, $R_{S322}$, $R_{S323}$, $R_{S381}$, $R_{S382}$, $R_{S383}$, $R_{S391}$, $R_{S392}$, $R_{S393}$, $R_{S3151}$, $R_{S3152}$, $R_{S3153}$, $R_{SS}$ y $R_{SA}$ es independientemente deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, -$NO_2$, -$N_3$, oxo, -$NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -OH, -O(alquilo de $C_{1-6}$), -SH, -S(alquilo de $C_{1-6}$), -S(=O)(alquilo de $C_{1-6}$), -S(=O)$_2$(alquilo de $C_{1-6}$), -C(=O)(alquilo de $C_{1-6}$), -C(=O)OH, -C(=O)(O-alquilo de $C_{1-6}$), -OC(=O)(alquilo de $C_{1-6}$), -C(=O)$NH_2$, -C(=O)NH(alquilo de $C_{1-6}$), -C(=O)N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -NHC(=O)(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)C(=O)(alquilo de $C_{1-6}$), -OC(=O)O(alquilo de $C_{1-6}$), -NHC(=O)(O-alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)C(=O)(O-alquilo de $C_{1-6}$), -OC(=O)NH(alquilo de $C_{1-6}$), -OC(=O)N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -NHC(=O)$NH_2$, -NHC(=O)NH(alquilo de $C_{1-6}$), -NHC(=O)N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -N(alquilo de $C_{1-6}$)C(=O)$NH_2$, -N(alquilo de $C_{1-6}$)C(=O)NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)C(=O)N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -S(=O)(O-alquilo de $C_{1-6}$), -OS(=O)(alquilo de $C_{1-6}$), -S(=O)$NH_2$, -S(=O)NH(alquilo de $C_{1-6}$), -S(=O)N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -NHS(=O)(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)S(=O)(alquilo de $C_{1-6}$), -S(=O)$_2$(O-alquilo de $C_{1-6}$), -OS(=O)$_2$(alquilo de $C_{1-6}$), -S(=O)$_2NH_2$, -S(=O)$_2$NH(alquilo de $C_{1-6}$), -S(=O)$_2$N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -NHS(=O)$_2$(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)S(=O)$_2$(alquilo de $C_{1-6}$), -OS(=O)$_2$O(alquilo de $C_{1-6}$), -NHS(=O)$_2$O(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)S(=O)$_2$O(alquilo de $C_{1-6}$), -OS(=O)$_2NH_2$, -OS(=O)$_2$NH(alquilo de $C_{1-6}$), -OS(=O)$_2$N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -NHS(=O)$_2NH_2$, -NHS(=O)$_2$NH(alquilo de $C_{1-6}$), -NHS(=O)$_2$N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -N(alquilo de $C_{1-6}$)S(=O)$_2NH_2$, -N(alquilo de $C_{1-6}$)S(=O)$_2$NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)S(=O)$_2$N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -PH(alquilo de $C_{1-6}$), -P(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -P(=O)H(alquilo de $C_{1-6}$), -P(=O)(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde, dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-3}$, haloalquilo de $C_{1-3}$, halo-alcoxi de $C_{1-3}$, -alquenilo de $C_{2-3}$, -alquinilo de $C_{2-3}$, -CN, -$NO_2$, -$N_3$, oxo, -$NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-3}$), -N(alquilo de $C_{1-3}$)$_2$, -OH, -O(alquilo de $C_{1-3}$), -SH, -S(alquilo de $C_{1-3}$), -S(=O)(alquilo de $C_{1-3}$), -S(=O)$_2$(alquilo de $C_{1-3}$), -C(=O)(alquilo de $C_{1-3}$), -C(=O)OH, -C(=O)(O-alquilo de $C_{1-3}$), -OC(=O)(alquilo de $C_{1-3}$), -C(=O)$NH_2$, -C(=O)NH(alquilo de $C_{1-3}$), -C(=O)N(alquilo de $C_{1-3}$)$_2$, -NHC(=O)(alquilo de $C_{1-3}$), -N(alquilo de $C_{1-3}$)C(=O)(alquilo de $C_{1-3}$), -OC(=O)O(alquilo de $C_{1-3}$), -NHC(=O)(O-alquilo de $C_{1-3}$), -N(alquilo de $C_{1-3}$)C(=O)(O-alquilo de $C_{1-3}$), -OC(=O)NH(alquilo de $C_{1-3}$), -OC(=O)N(alquilo de $C_{1-3}$)$_2$, -NHC(=O)$NH_2$, -NHC(=O)NH(alquilo de $C_{1-3}$), -NHC(=O)N(alquilo de $C_{1-3}$)$_2$, -N(alquilo de $C_{1-3}$)C(=O)$NH_2$, -N(alquilo de $C_{1-3}$)C(=O)NH(alquilo de $C_{1-3}$), -N(alquilo de $C_{1-3}$)C(=O)N(alquilo de $C_{1-3}$)$_2$, -

$S(=O)(O\text{-alquilo de } C_{1-3})$, $-OS(=O)(\text{alquilo de } C_{1-3})$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NH(\text{alquilo de } C_{1-3})$, $-S(=O)N(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$, $-NHS(=O)(\text{alquilo de } C_{1-3})$, $-N(\text{alquilo de } C_{1-3})S(=O)(\text{alquilo de } C_{1-3})$, $-S(=O)_2(O\text{-alquilo de } C_{1-3})$, $-OS(=O)_2(\text{alquilo de } C_{1-3})$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(\text{alquilo de } C_{1-3})$, $-S(=O)_2N(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$, $-NHS(=O)_2(\text{alquilo de } C_{1-3})$, $-N(\text{alquilo de } C_{1-3})S(=O)_2(\text{alquilo de } C_{1-3})$, $-OS(=O)_2O(\text{alquilo de } C_{1-3})$, $-NHS(=O)_2O(\text{alquilo de } C_{1-3})$, $-N(\text{alquilo de } C_{1-3})S(=O)_2O(\text{alquilo de } C_{1-3})$, $-OS(=O)_2NH_2$, $-OS(=O)_2NH(\text{alquilo de } C_{1-3})$, $-OS(=O)_2N(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$, $-NHS(=O)_2NH_2$, $-NHS(=O)_2NH(\text{alquilo de } C_{1-3})$, $-NHS(=O)_2N(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$, $-N(\text{alquilo de } C_{1-3})S(=O)_2NH_2$, $-N(\text{alquilo de } C_{1-3})S(=O)_2NH(\text{alquilo de } C_{1-3})$, $-N(\text{alquilo de } C_{1-3})S(=O)_2N(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$, $-PH(\text{alquilo de } C_{1-3})$, $-P(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$, $-P(=O)H(\text{alquilo de } C_{1-3})$, $-P(=O)(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Cada uno de heterociclilo o heterocíclico en cada aparición contiene independientemente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, S(=O) o $S(=O)_2$;

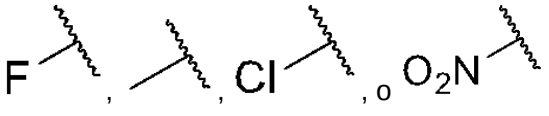
Cada uno de heteroarilo en cada aparición contiene independientemente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, o S.

[2]. El compuesto de [1], en donde, el compuesto es cualquiera de las siguientes fórmulas:

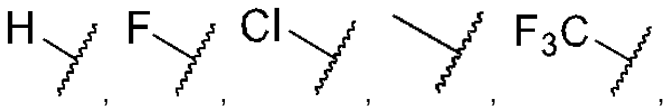
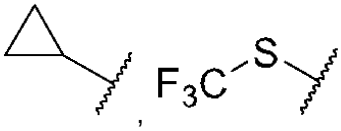
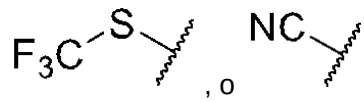


[3]. El compuesto de [1] o [2], en donde, $R_1$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -O-alquilo de $C_{1-6}$, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, o cicloalquilo de 3 a 6 miembros; dicho -O-alquilo de $C_{1-6}$, -alquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, o cicloalquilo de 3 a 6 miembros está insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo de } C_{1-6})$, $-N(\text{alquilo de } C_{1-6})_2$, -OH o -O-

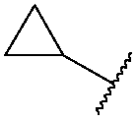
alquilo de $C_{1-6}$.

En algunas modalidades, $R_1$ es  .

En algunas modalidades, $R_1$ es hidrógeno, deuterio, -F, -Cl, -Br, -CN, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2CN$, metilo, etilo, o ciclopropilo.

En algunas modalidades, $R_1$ es  ,  ,  , o .

En algunas modalidades, $R_1$ es $-NO_2$.

En algunas modalidades, $R_1$ es -Cl,  , -H, o -F.

[4]. El compuesto de cualquiera de [1] a [3], en donde, $R_1$ es hidrógeno, deuterio, -F, -Cl, -Br, -CN, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2CN$, metilo, etilo, o ciclopropilo.

[5]. El compuesto de cualquiera de [1] a [4], en donde:

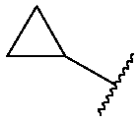
$X_1$ en cada aparición es independientemente $-C(R_{X11})(R_{X12})-$, $-NR_{X13}-$, -O-, -S- o -S(=O)-;

$R_{X11}$ o $R_{X12}$ es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$;

Opcionalmente, $R_{X11}$ y $R_{X12}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman  ; en donde, dicho  , está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$;

$R_{X13}$ es hidrógeno, deuterio, -alquilo de $C_{1-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -OH o -O-

alquilo de $C_{1-6}$.

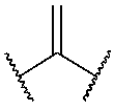
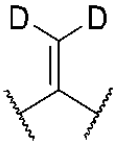
En algunas modalidades, $R_{X13}$ es $-CH_3$, $-CD_3$,  , $-CH_2CH_3$, $-C(=O)\ CH_3$ o $-CH_2CH_2CF_3$.

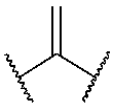
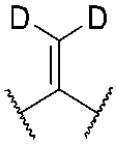
[6]. El compuesto de cualquiera de [1] a [5], en donde:

$R_{X11}$ o $R_{X12}$ es independientemente hidrógeno, deuterio, -F, metilo, $-CD_3$, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo;

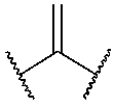
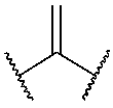
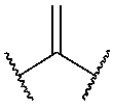
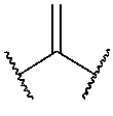
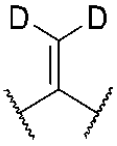
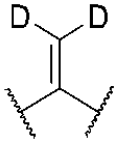
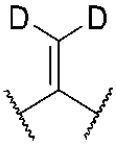
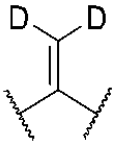
Opcionalmente, $R_{X11}$ y $R_{X12}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman  ;

$R_{X13}$ es independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, $-CD_3$, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo.

[7]. El compuesto de cualquiera de [1] a [6], en donde, $X_1$ es $-CH_2-$, $-CD_2-$,  ,  , -O-, -S-, -S(=O)-, -NH-, $-N(CH_3)$ - o $-N(CD_3)$ -.

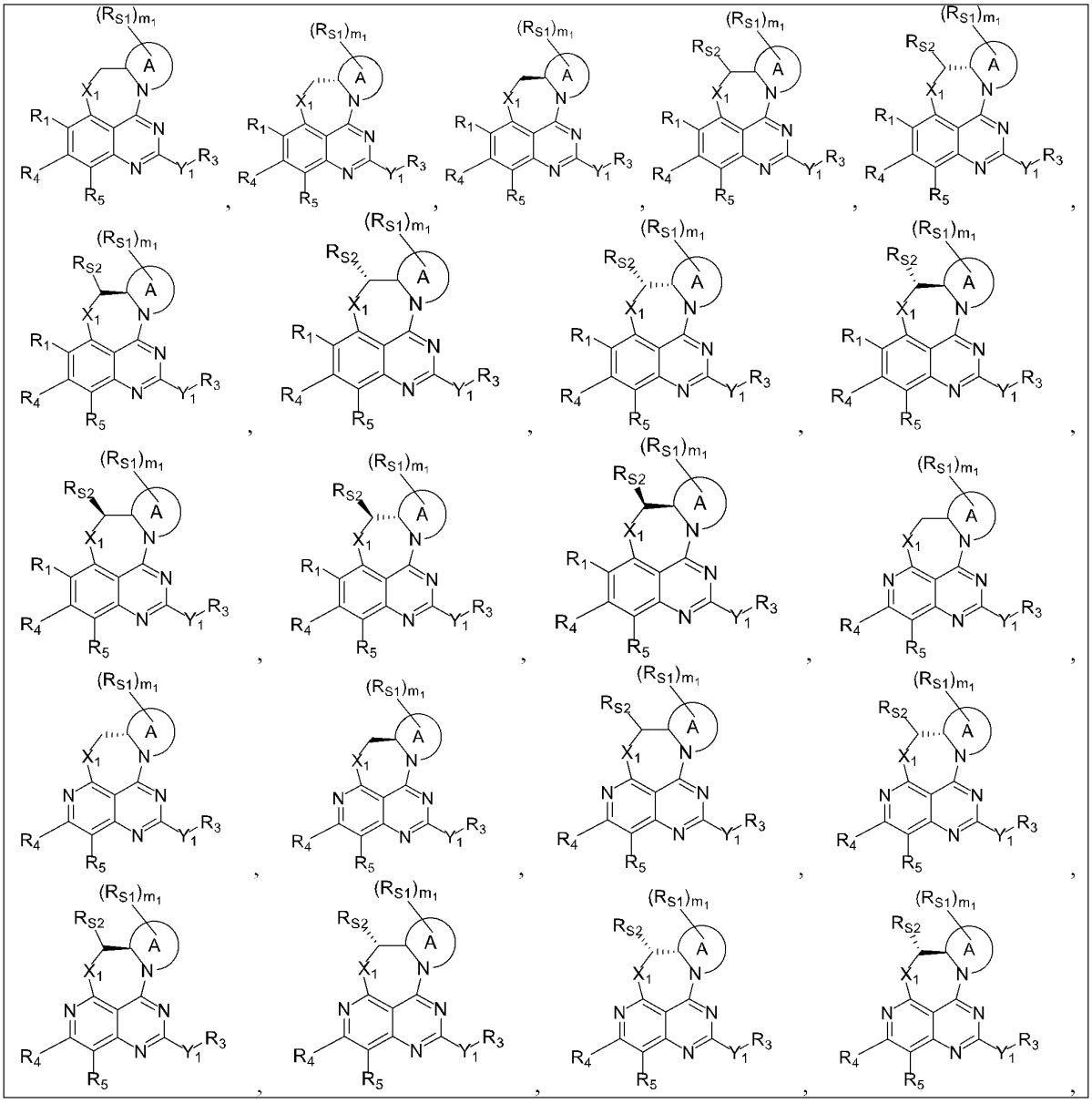
En algunas modalidades, $X_1$ es $-CH_2-$. En algunas modalidades, $X_1$ es $-CD_2-$. En algunas modalidades, $X_1$ es  . En algunas modalidades, $X_1$ es  . En algunas modalidades, $X_1$ es -O-. En algunas modalidades, $X_1$ es -S-. En algunas modalidades, $X_1$ es -S(=O)-. En algunas modalidades, $X_1$ es -NH- o $-N(CH_3)$ -. En algunas modalidades, $X_1$ es -O- o $-N(CH_3)$ -. En algunas modalidades, $X_1$ es -O- o $-N(CD_3)$ -. En algunas modalidades, $X_1$ es $-N(CH_3)$ -. En algunas modalidades, $X_1$ es $-N(CD_3)$ -. En algunas modalidades, $X_1$ es $-S(=O)_2-$.

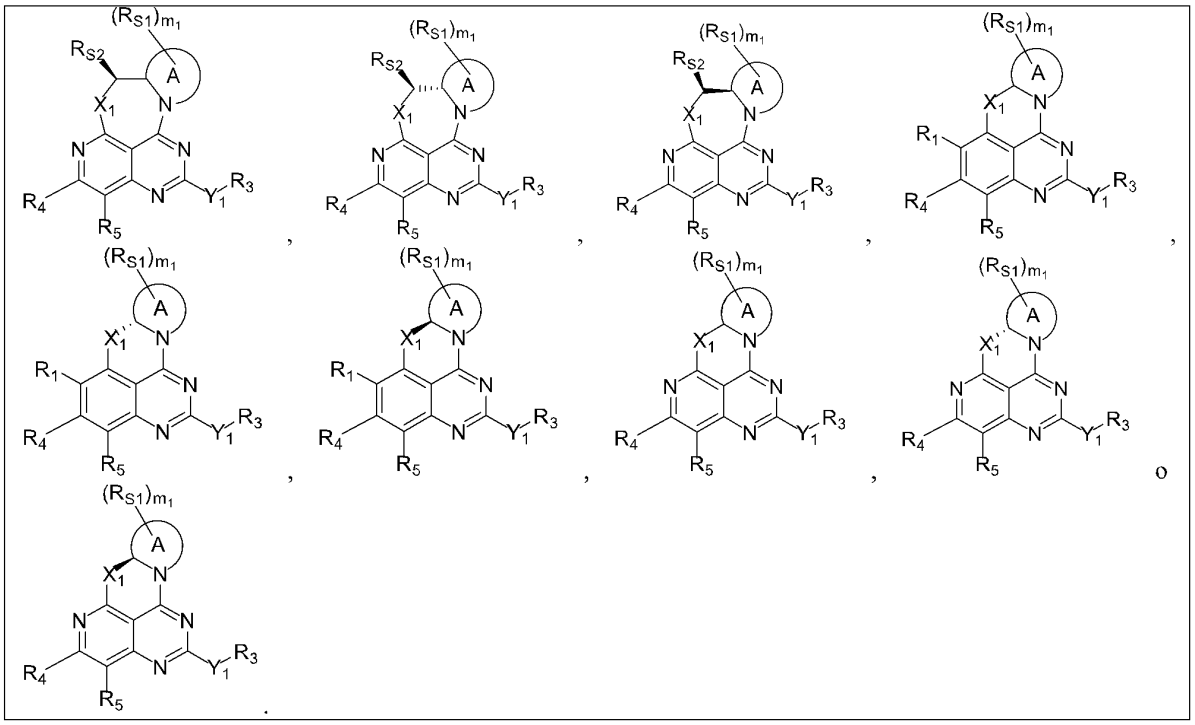
[8]. El compuesto de cualquiera de [1] a [7], en donde, $n_1$ es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, $n_1$ es 0, 1, o 2. En algunas modalidades, $n_1$ es 0 o 1. En algunas modalidades, $n_1$ es 0. En algunas modalidades, $n_1$ es 1. En algunas modalidades, $n_1$ es 2. En algunas modalidades, $n_1$ es 3. En algunas modalidades, $X_1$ es -O-, $n_1$ es 0. En algunas modalidades, $X_1$ es -O-, $n_1$ es 1. En algunas modalidades, $X_1$ es -O-, $n_1$ es 2. En algunas modalidades, $X_1$ es -O-, $n_1$ es 3. En algunas modalidades, $X_1$ es $-NCH_3-$, $n_1$ es 0. En algunas modalidades, $X_1$ es $-NCH_3-$, $n_1$ es 1. En algunas modalidades, $X_1$ es $-NCH_3-$, $n_1$ es 2. En algunas modalidades, $X_1$ es $-NCH_3-$, $n_1$ es 3. En algunas modalidades, $X_1$ es $-CH_2-$, $n_1$ es 0. En algunas modalidades,

$X_1$ es $-CH_2-$, $n_1$ es 1. En algunas modalidades, $X_1$ es $-CH_2-$, $n_1$ es 2. En algunas modalidades, $X_1$ es $-CH_2-$, $n_1$ es 3. En algunas modalidades, $X_1$ es $-CD_2-$, $n_1$ es 0. En algunas modalidades, $X_1$ es $-CD_2-$, $n_1$ es 1. En algunas modalidades, $X_1$ es $-CD_2-$, $n_1$ es 2. En algunas modalidades, $X_1$ es $-CD_2-$, $n_1$ es 3. En algunas modalidades, $X_1$ es  , $n_1$ es 0. En algunas modalidades, $X_1$ es  , $n_1$ es 1. En algunas modalidades, $X_1$ es  , $n_1$ es 2. En algunas modalidades, $X_1$ es  , $n_1$ es 3. En algunas modalidades, $X_1$ es  , $n_1$ es 0. En algunas modalidades, $X_1$ es  , $n_1$ es 1. En algunas modalidades, $X_1$ es  , $n_1$ es 2. En algunas modalidades, $X_1$ es  , $n_1$ es 3. En algunas modalidades, $X_1$ es $-NCD_3-$, $n_1$ es 0. En algunas modalidades, $X_1$ es $-NCD_3-$, $n_1$ es 1. En algunas modalidades, $X_1$ es $-NCD_3-$, $n_1$ es 2. En algunas modalidades, $X_1$ es $-NCD_3-$, $n_1$ es 3.

[9]. El compuesto de cualquiera de [1] a [8], en donde, $m_2$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6. En algunas modalidades, $m_2$ es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. En algunas modalidades, $m_2$ es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas modalidades, $m_2$ es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, $m_2$ es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, $m_2$ es 0 o 1. En algunas modalidades, $m_2$ es 0. En algunas modalidades, $m_2$ es 1. En algunas modalidades, $m_2$ es 2. En algunas modalidades, $m_2$ es 3. En algunas modalidades, $m_2$ es 4. En algunas modalidades, $m_2$ es 5. En algunas modalidades, $m_2$ es 6.

[10]. El compuesto de cualquiera de [1] a [9], en donde, el compuesto es cualquiera de las siguientes fórmulas:





[11]. El compuesto de cualquiera de [1] a [10], en donde, $R_{S2}$ es deuterio, halógeno o -alquilo de $C_{1-6}$; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$ está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$;

Opcionalmente, dos $R_{S2}$ adyacentes, conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos respectivamente forman  , un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros, un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde, cada uno de los anillos está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$.

[12]. El compuesto de cualquiera de [1] a [11], en donde, $R_{S2}$ es deuterio, -F, $-CH_3$ o $-CD_3$. En algunas modalidades, $R_{S2}$ es $-CH_3$. En algunas modalidades, $R_{S2}$ es deuterio.

[13]. El compuesto de cualquiera de [1] a [12], en donde, $m_1$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6. En algunas modalidades, $m_1$ es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas modalidades, $m_1$ es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, $m_1$ es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, $m_1$ es 0 o 1. En algunas modalidades, $m_1$ es 0. En algunas modalidades, $m_1$ es 1. En algunas modalidades, $m_1$ es 2. En algunas modalidades, $m_1$ es 3. En algunas modalidades, $m_1$ es 4. En algunas

modalidades, $m_1$ es 5. En algunas modalidades, $m_1$ es 6.

[14]. El compuesto de cualquiera de [1] a [13], en donde:

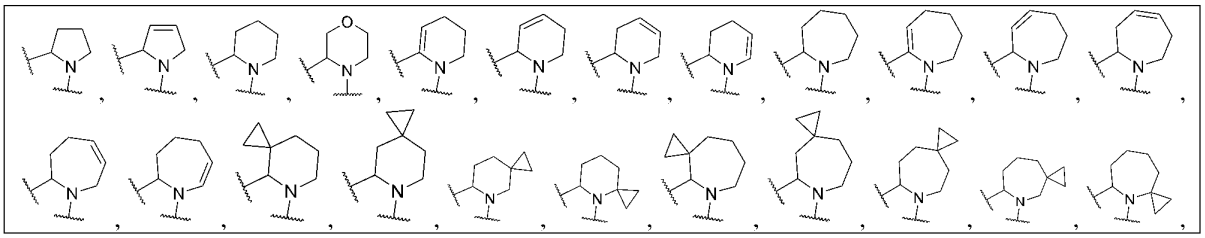
El anillo A es un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros (tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, o un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros (tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende uno o más heteroátomos adicionales O, S, S=O o S $(=O)_2$ excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros (tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, o un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros (tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende un heteroátomo adicional O, S, S=O o S $(=O)_2$ excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 10 miembros (tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo heterocíclico bicíclico de 3 a 10 miembros (tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo heterocíclico puenteado de 3 a 10 miembros (tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo heterocíclico fusionado de 3 a 10 miembros (tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo espiroheterocíclico de 3 a 10 miembros (tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 10 miembros (tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, S=O o S $(=O)_2$ excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo heterocíclico bicíclico de 3 a 10 miembros (tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, S=O o S $(=O)_2$ excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo heterocíclico puenteado de 3 a 10 miembros (tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, S=O o S $(=O)_2$ excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo heterocíclico fusionado de 3 a 10 miembros (tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, S=O o S $(=O)_2$ excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo espiroheterocíclico de 3 a 10 miembros (tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, S=O o $S(=O)_2$ excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina; en donde, cada uno de los anillos está completamente saturado o tiene uno o más grados (tal como 1, 2 o 3) de saturación. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo heterocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende

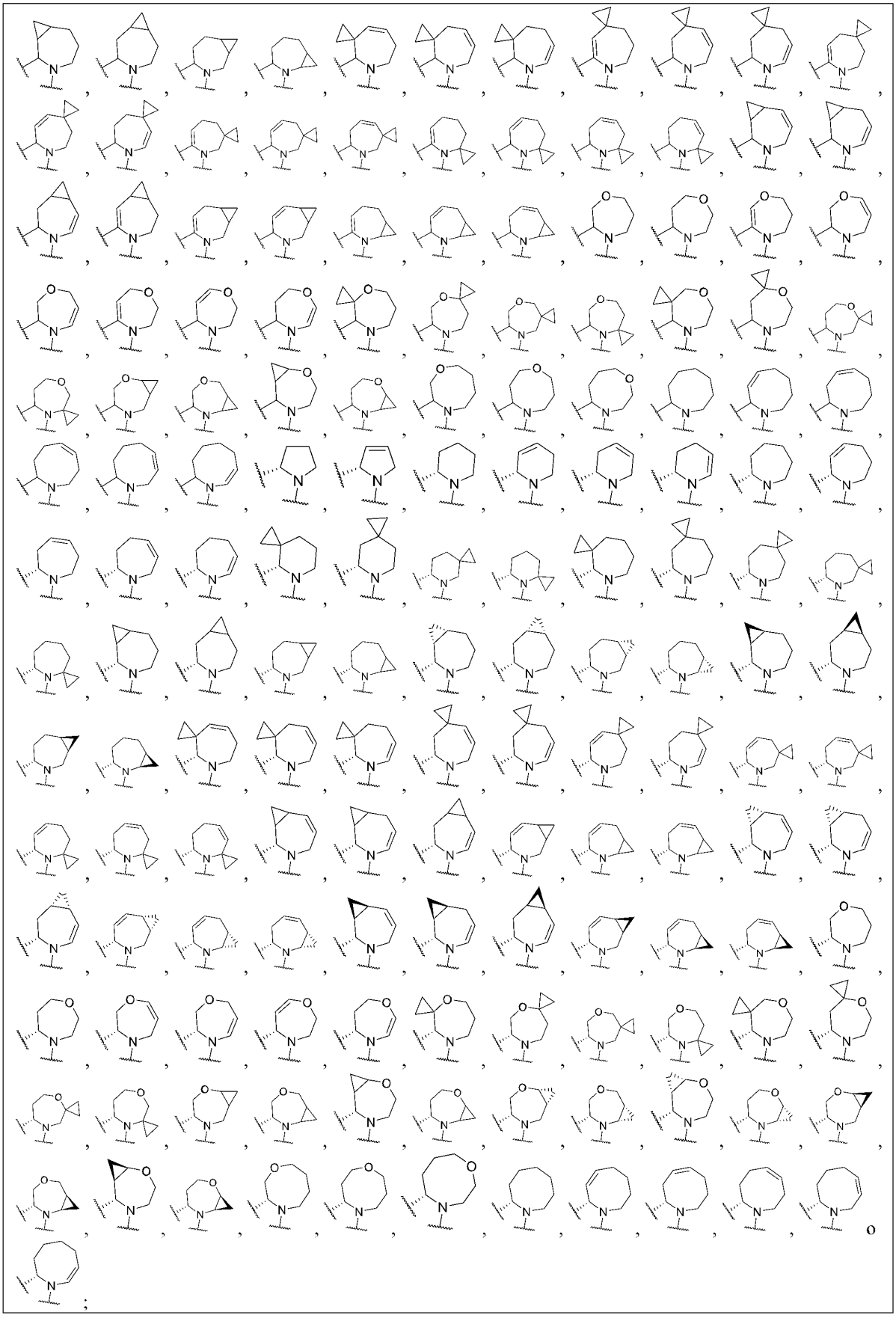
únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo heterocíclico puenteado de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo heterocíclico fusionado de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo espiroheterocíclico de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende un heteroátomo seleccionado a partir de O excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo heterocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende un heteroátomo seleccionado a partir de O excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo heterocíclico puenteado de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende un heteroátomo seleccionado a partir de O excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo heterocíclico fusionado de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende un heteroátomo seleccionado a partir de O excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina, un anillo espiroheterocíclico de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende un heteroátomo seleccionado a partir de O excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina; en donde, cada uno de los anillos está completamente saturado o tiene un grado de insaturación. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, en donde, el anillo está completamente saturado o tiene un grado de insaturación. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heterocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, en donde, el anillo está completamente saturado o tiene un grado de insaturación. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heterocíclico puenteado de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, en donde, el anillo está completamente saturado o tiene un grado de insaturación. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heterocíclico fusionado de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, en donde, el anillo está completamente saturado o tiene un grado de insaturación. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo espiroheterocíclico de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, en donde, el anillo está completamente saturado o tiene un grado de insaturación. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heterocíclico puenteado de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende únicamente el átomo N unido al anillo de pirimidina, en donde, el anillo está completamente saturado o tiene un grado de insaturación. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a

10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende un heteroátomo seleccionado a partir de O excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina, en donde, el anillo está completamente saturado o tiene un grado de insaturación. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heterocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende un heteroátomo seleccionado a partir de O excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina, en donde, el anillo está completamente saturado o tiene un grado de insaturación. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heterocíclico puenteado de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende un heteroátomo seleccionado a partir de O excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina, en donde, el anillo está completamente saturado o tiene un grado de insaturación. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heterocíclico fusionado de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende un heteroátomo seleccionado a partir de O excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina, en donde, el anillo está completamente saturado o tiene un grado de insaturación. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo espiroheterocíclico de 5 a 10 miembros (tal como 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que comprende un heteroátomo seleccionado a partir de O excepto el heteroátomo N unido al anillo de pirimidina, en donde, el anillo está completamente saturado o tiene un grado de insaturación.

[15]. El compuesto de cualquiera de [1] a [14], en donde:

El anillo A es:

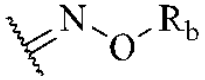




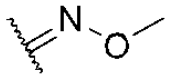
Cada uno del anillo A está independientemente insustituido o sustituido de forma opcional con $m_1$ $R_{S1}$.

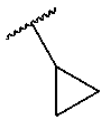
[16]. El compuesto de cualquiera de [1] a [15], en donde:

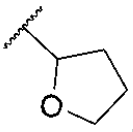
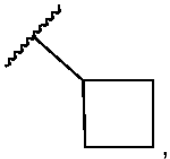
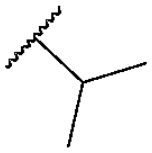
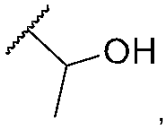
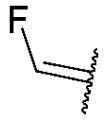
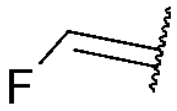
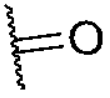
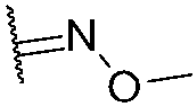
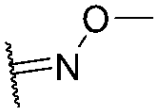
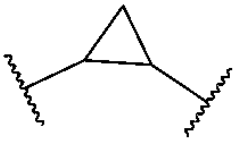
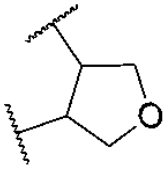
$R_{S1}$ es deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -OH, -O-alquilo de $C_{1-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$;

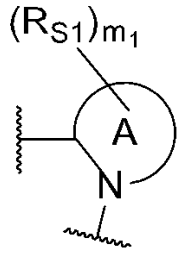
Opcionalmente, dos $R_{S1}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman  ,  ,  , o un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; en donde, dicho  , anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$;

Opcionalmente, dos $R_{S1}$ adyacentes, conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos respectivamente forman  , un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; en donde, dicho anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$.

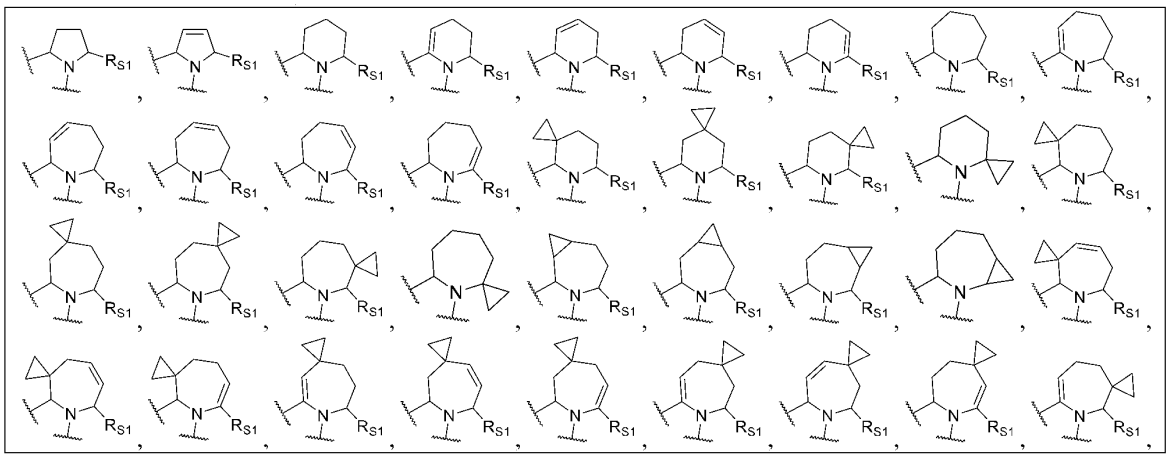
En algunas modalidades, $R_{S1}$ es -F, -OH, $-OCH_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CN$, $-CHF_2$, $-CD_3$, $-NH_2$ o $-CH_3$; o dos $R_{S1}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman  ,  ,  , o un anillo de ciclopropilo; o dos $R_{S1}$ adyacentes, conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos respectivamente forman un anillo de ciclopropilo.

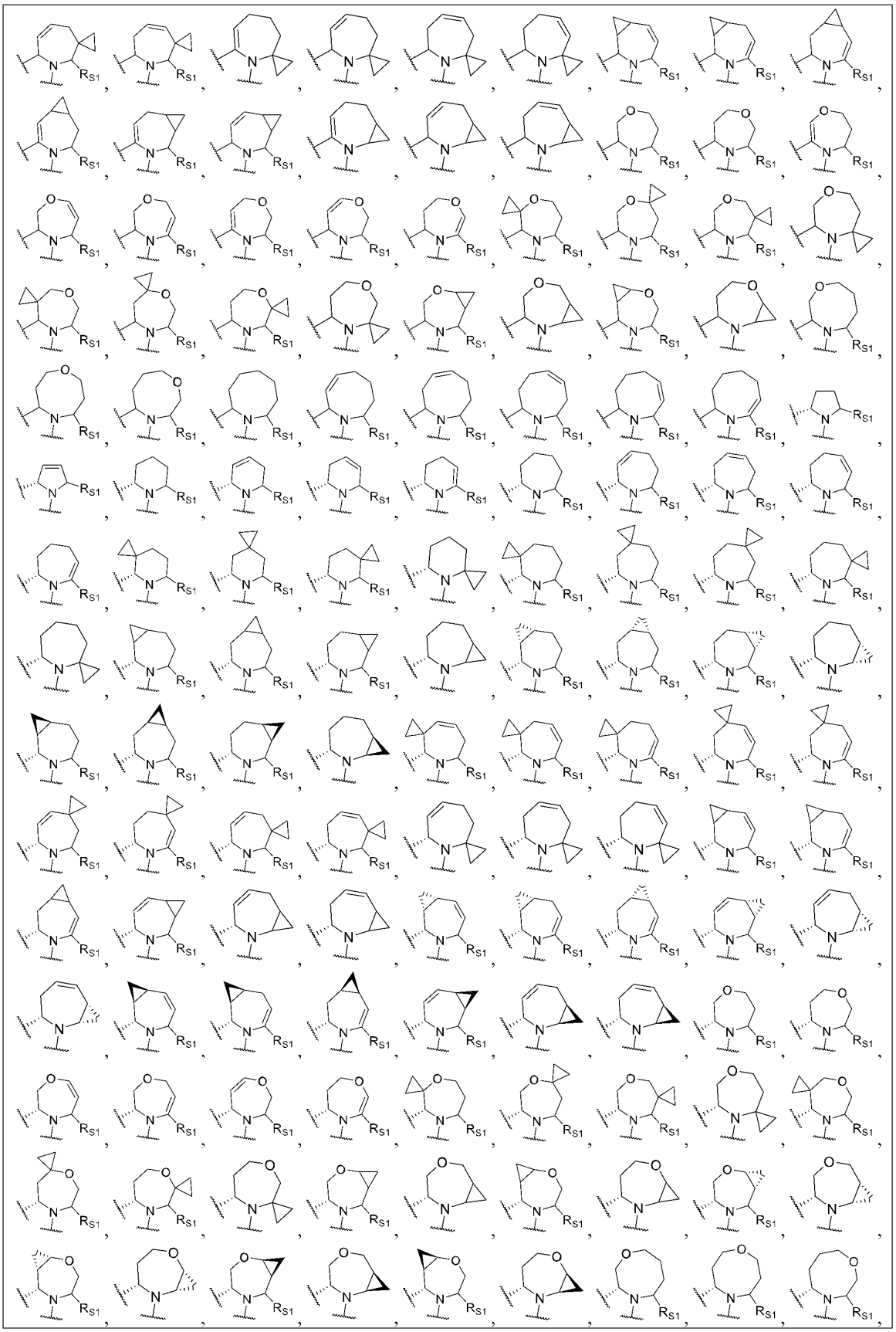
En algunas modalidades, $R_{S1}$ es -F, $-CH_3$, -OH, $-OCH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2OCH_3$,  , -

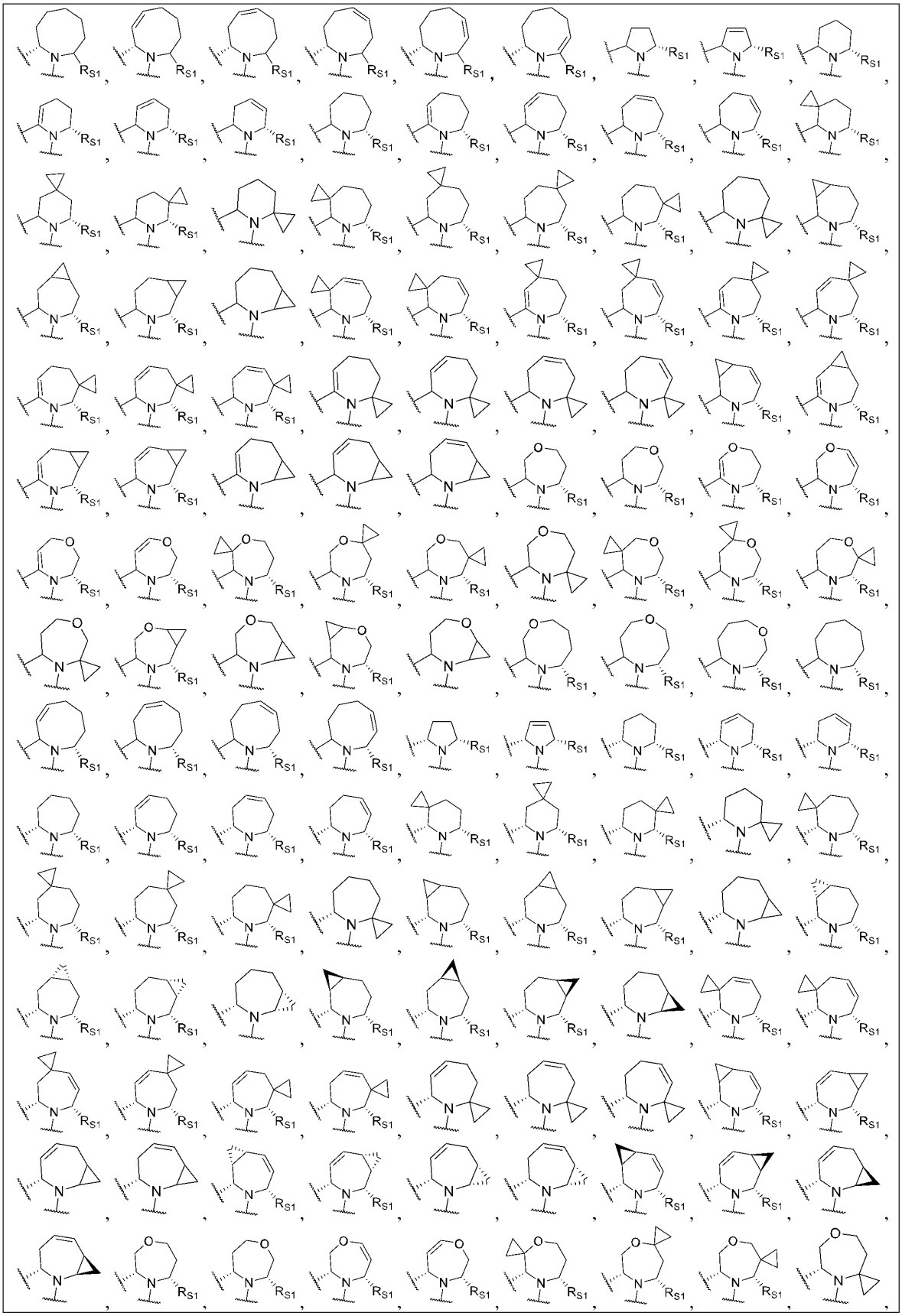
Cl, $-CH_2CH_3$, -D,  , -CN,  ,  , $CH_2F$, $-CH_2CN$,  , o $-CH_2OH$; o dos $R_{S1}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman  ,  , un anillo de ciclopropilo,  ,  ,  , o  ; o dos $R_{S1}$ adyacentes, conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos respectivamente forman  o  .

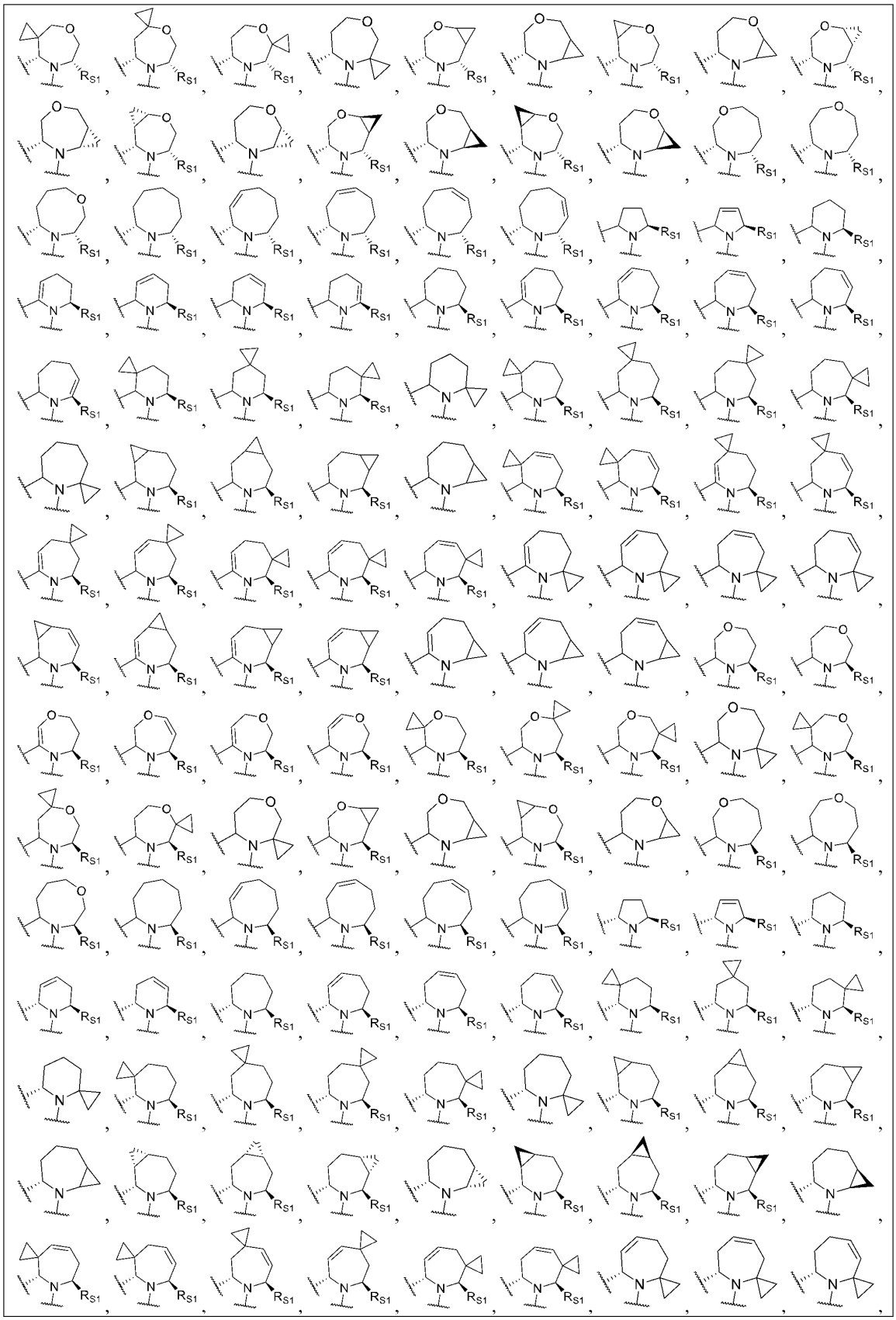


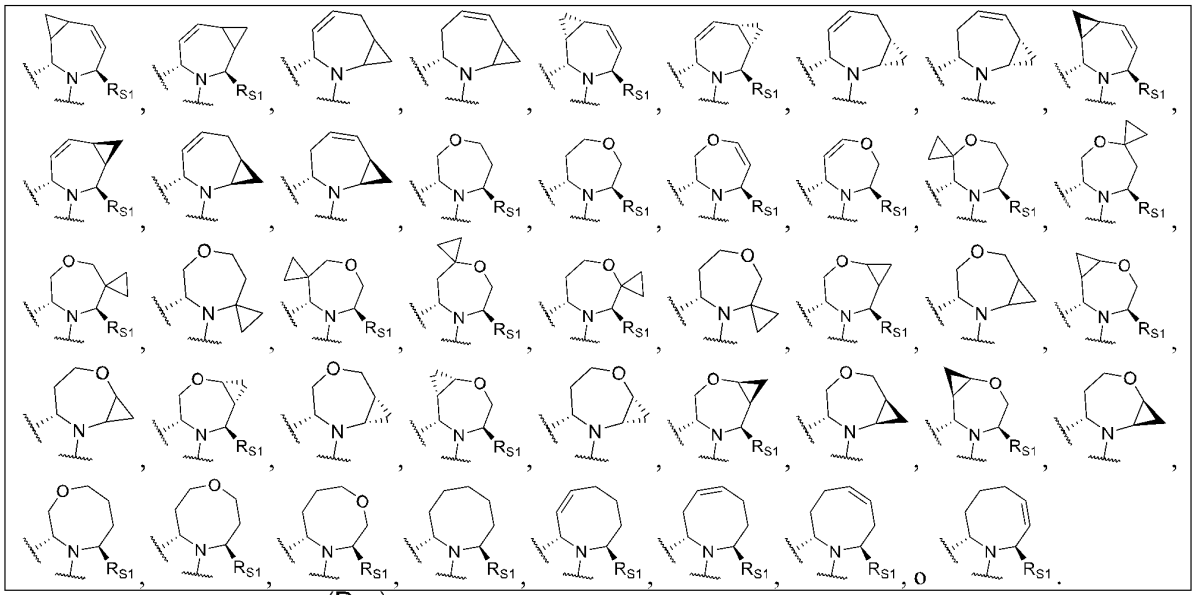
En algunas modalidades, es:

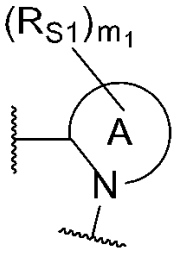


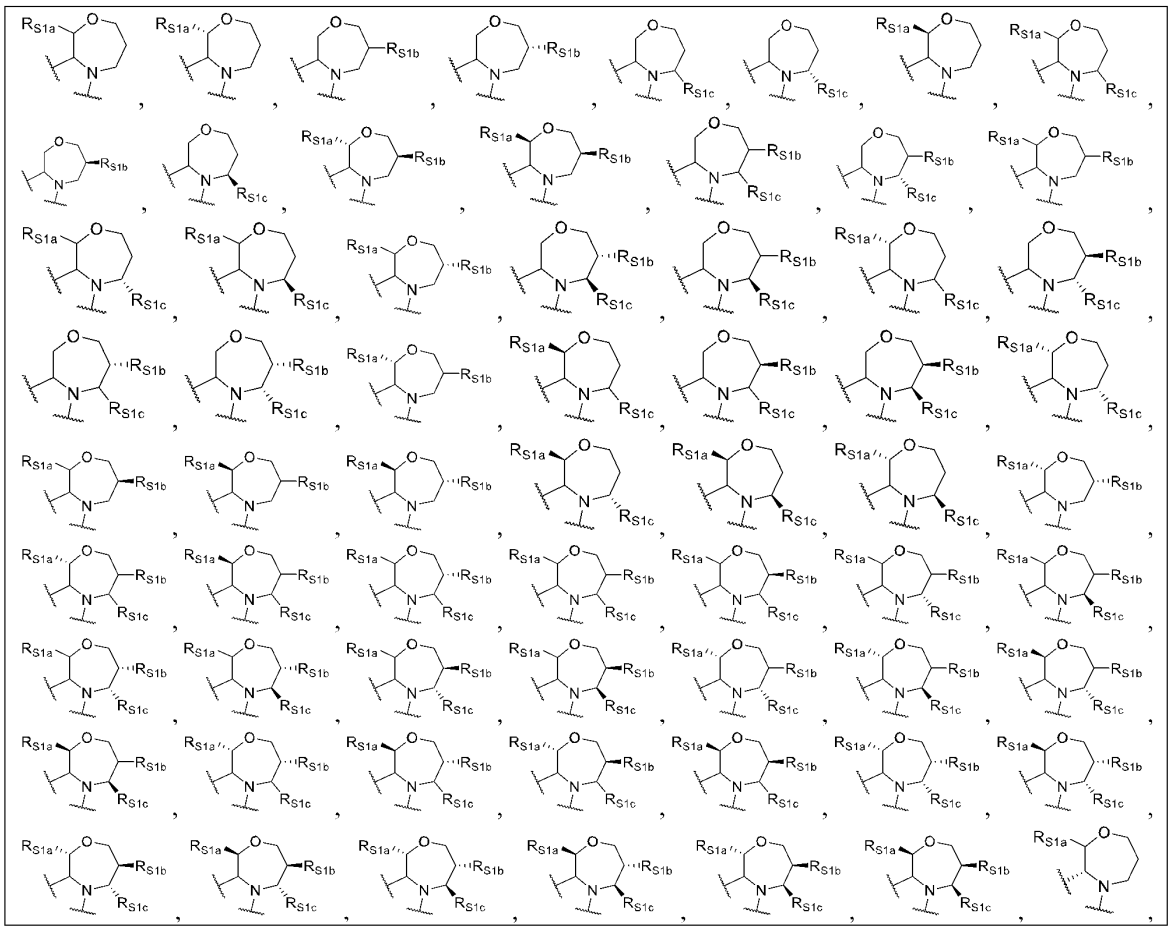


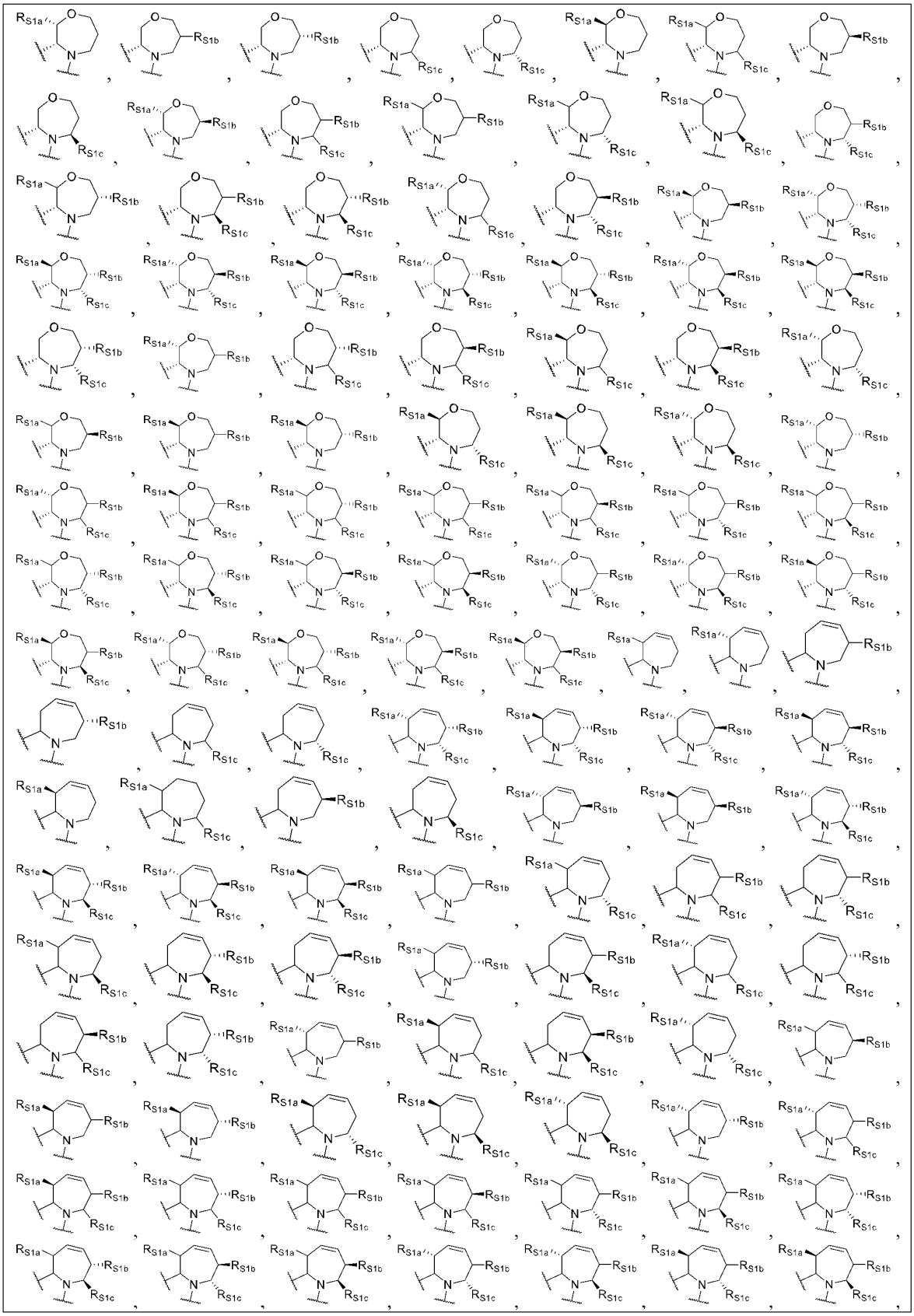


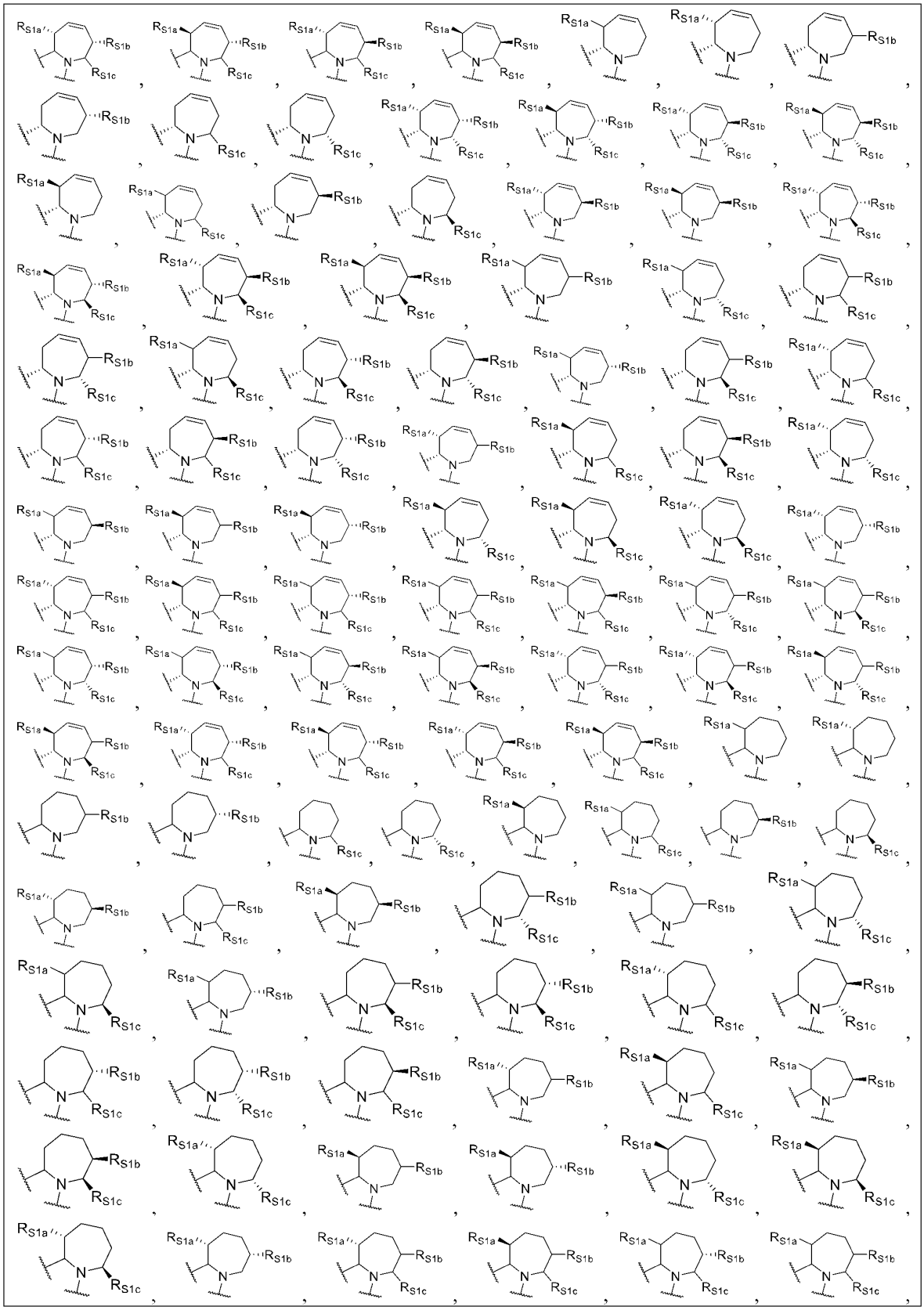


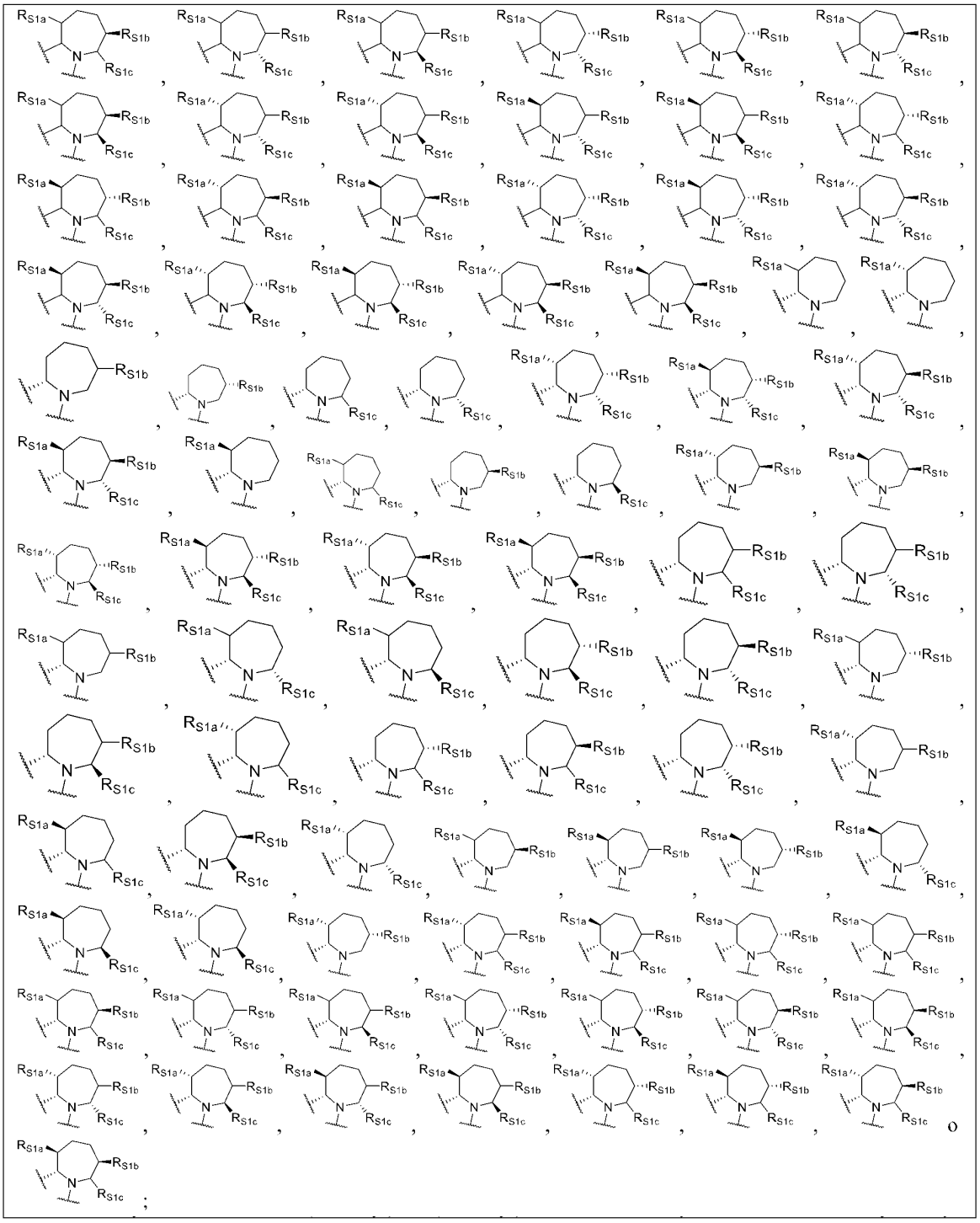


En algunas modalidades,  es:









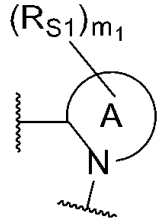
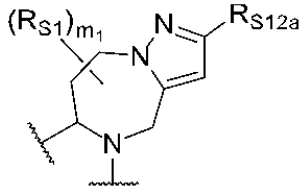
En donde, la definición de $R_{s1a}$, $R_{s1b}$, o $R_{s1c}$ es la misma como $R_{s1}$.

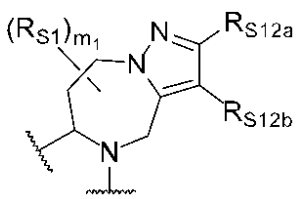
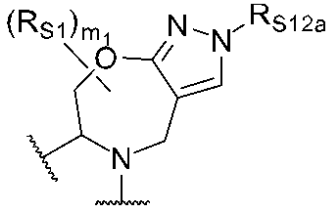
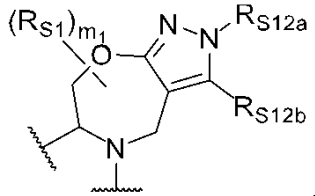
En algunas modalidades, $R_{s1a}$ es deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -OH, -O-alquilo de $C_{1-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros; en donde dicho -

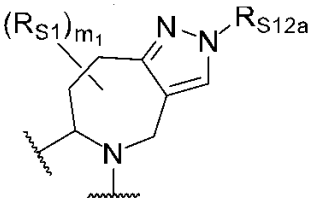
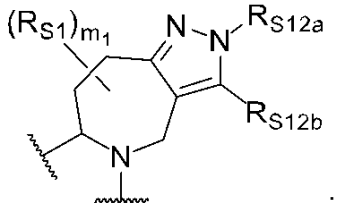
alquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, -$NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$. En algunas modalidades, $R_{s1a}$ es -F, -OH, -$OCH_3$, -CN, -$CH_2F$, -$CF_3$, -$CH_2OCH_3$, -$CH_2CN$, -$CHF_2$, -$CD_3$, -$NH_2$ o -$CH_3$.

En algunas modalidades, $R_{s1b}$ es deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, -$NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -OH, -O-alquilo de $C_{1-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, -$NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$. En algunas modalidades, $R_{s1b}$ es -F, -OH, -$OCH_3$, -CN, -$CH_2F$, -$CF_3$, -$CH_2OCH_3$, -$CH_2CN$, -$CHF_2$, -$CD_3$, -$NH_2$ o -$CH_3$.

En algunas modalidades, $R_{s1c}$ es deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, -$NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -OH, -O-alquilo de $C_{1-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, -$NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$. En algunas modalidades, $R_{s1c}$ es -F, -OH, -$OCH_3$, -CN, -$CH_2F$, -$CF_3$, -$CH_2OCH_3$, -$CH_2CN$, -$CHF_2$, -$CD_3$, -$NH_2$ o -$CH_3$.

En algunas modalidades,  es:  ,

 ,  ,  ,

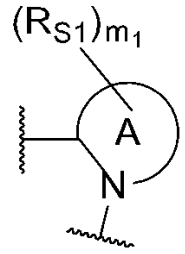
 , o  ;

$R_{S12a}$ es deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -OH, -O-alquilo de $C_{1-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$. En algunas modalidades, $R_{S1a}$ es -F, -OH, $-OCH_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CN$, $-CHF_2$, $-CD_3$, $-NH_2$ o $-CH_3$.

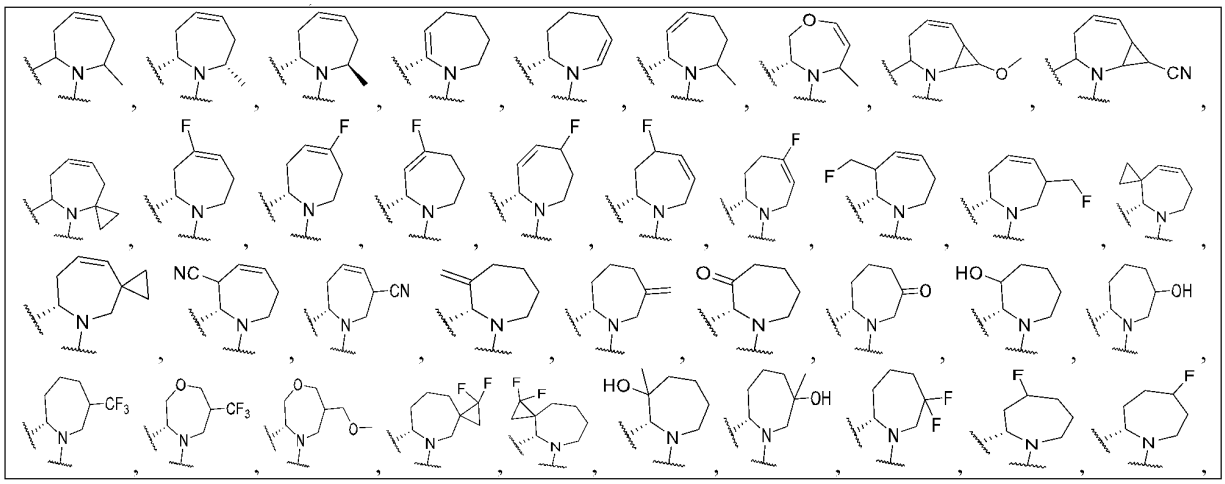
$R_{S12b}$ es deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -OH, -O-alquilo de $C_{1-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$. En algunas modalidades, $R_{S12b}$ es -F, -OH, $-OCH_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CN$, $-CHF_2$, $-CD_3$, $-NH_2$ o $-CH_3$.

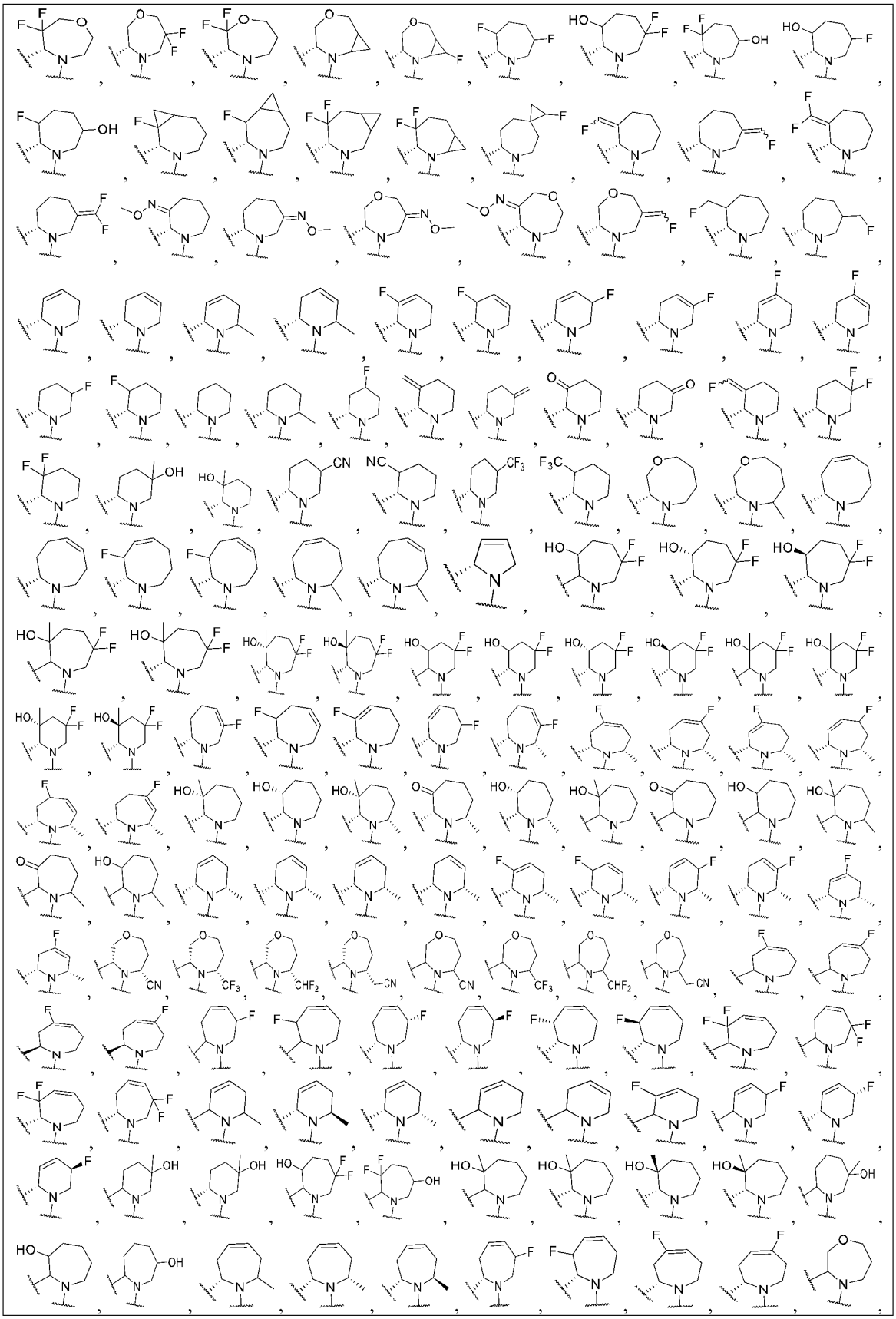
En algunas modalidades, $R_{S12a}$ es -NH(alquilo de $C_{1-6}$), o -N(alquilo de $C_{1-6})_2$; $R_{S12b}$ es halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, -CN, o cicloalquilo de 3 a 6 miembros;

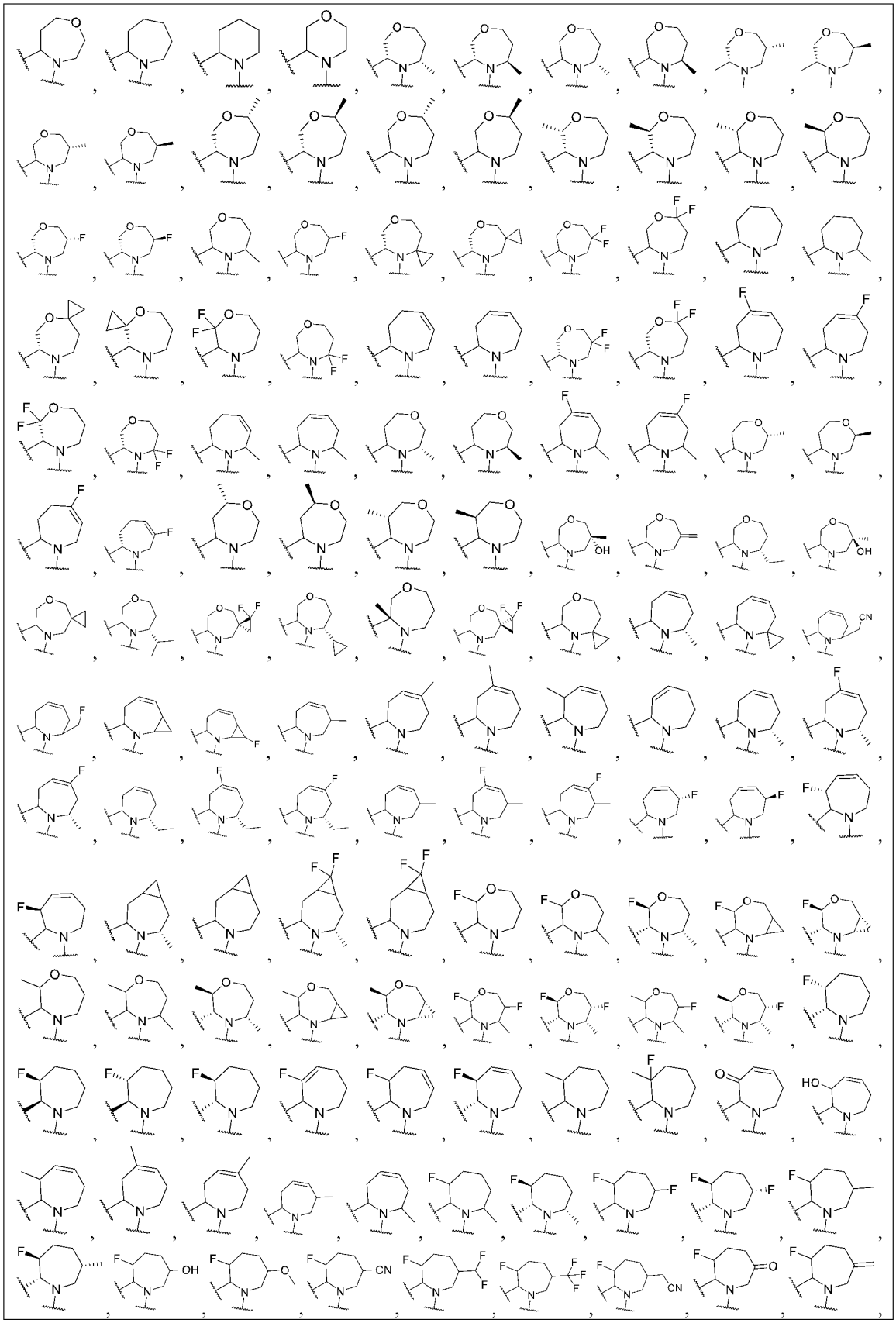
En algunas modalidades, $R_{S12a}$ es -NH (metilo), o -N (metilo)$_2$; $R_{S12b}$ es -F, -Cl, metilo, -CN, o cicloalquilo de 3 miembros.

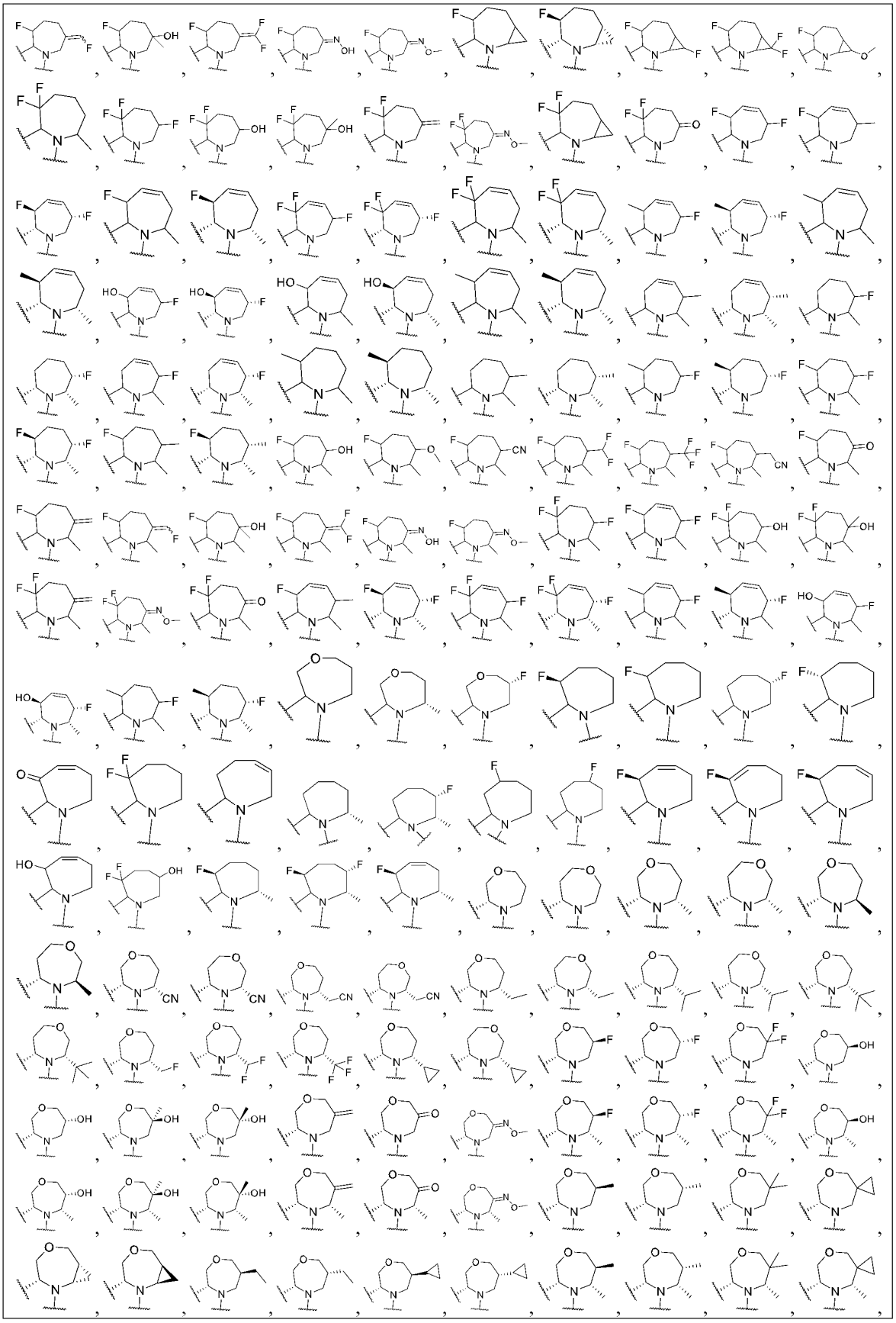
En algunas modalidades, 

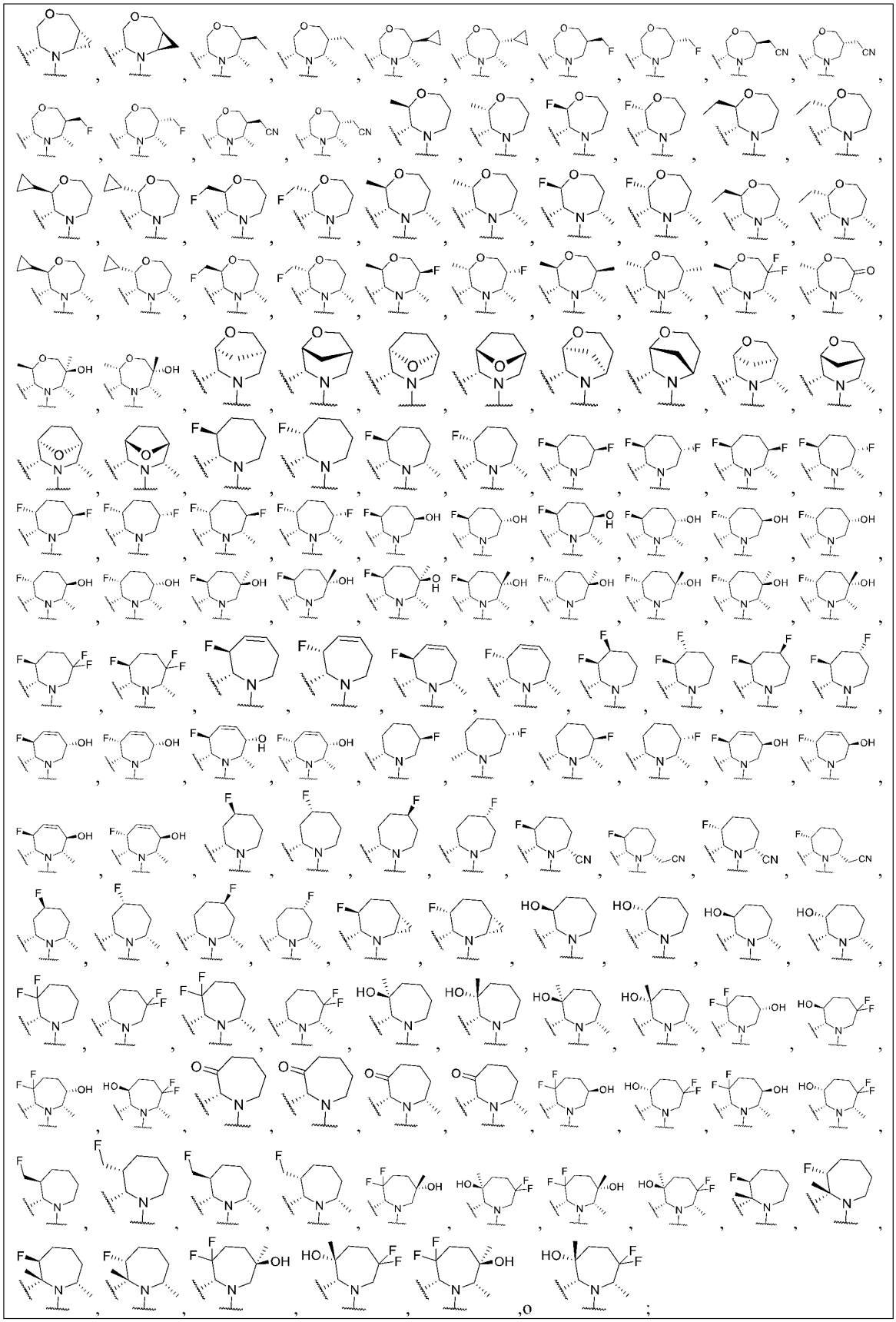
es:

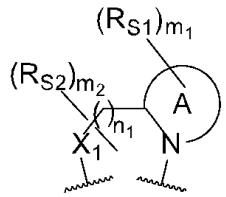

N
O
CN
F
NC
HO
OH
CF3



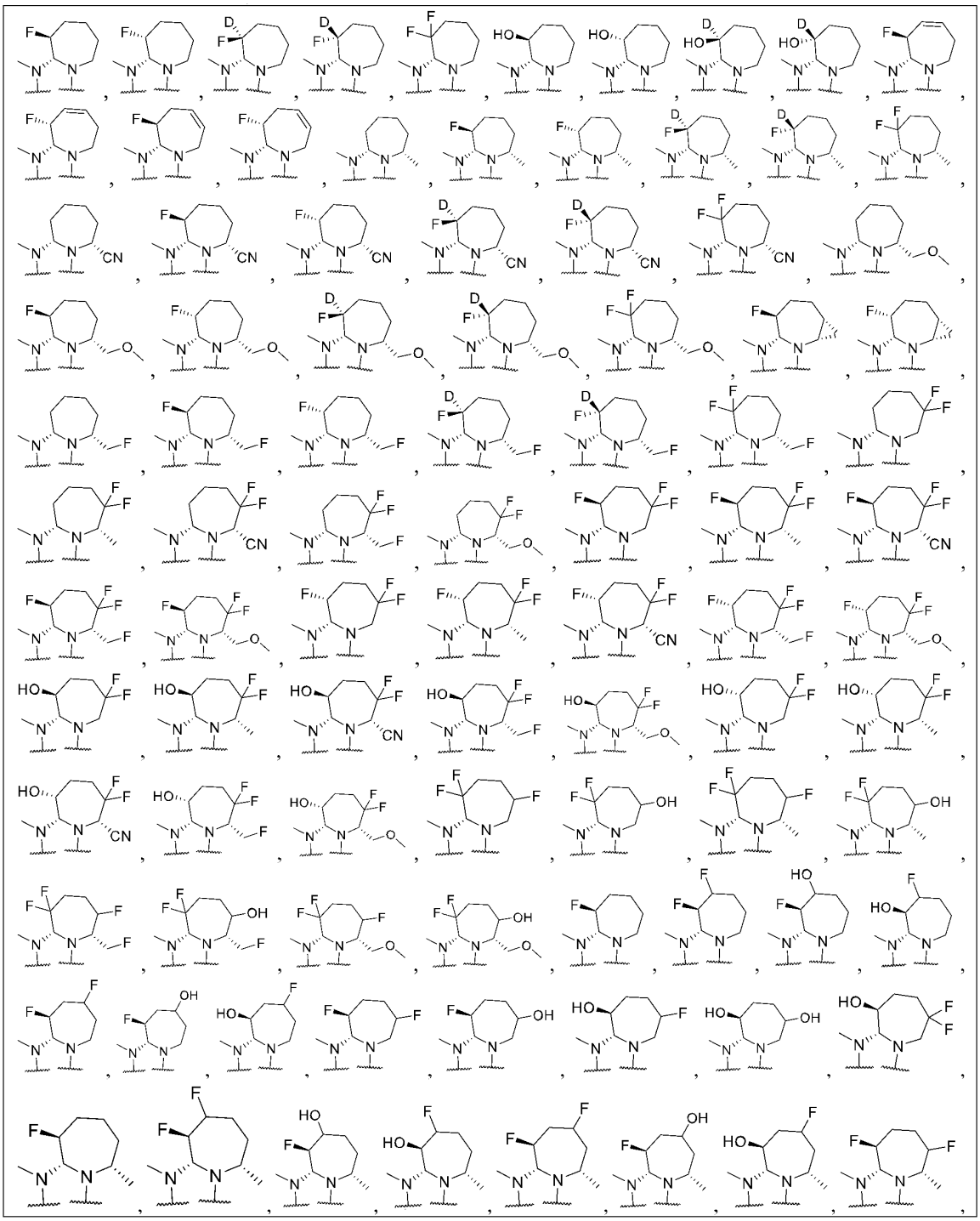


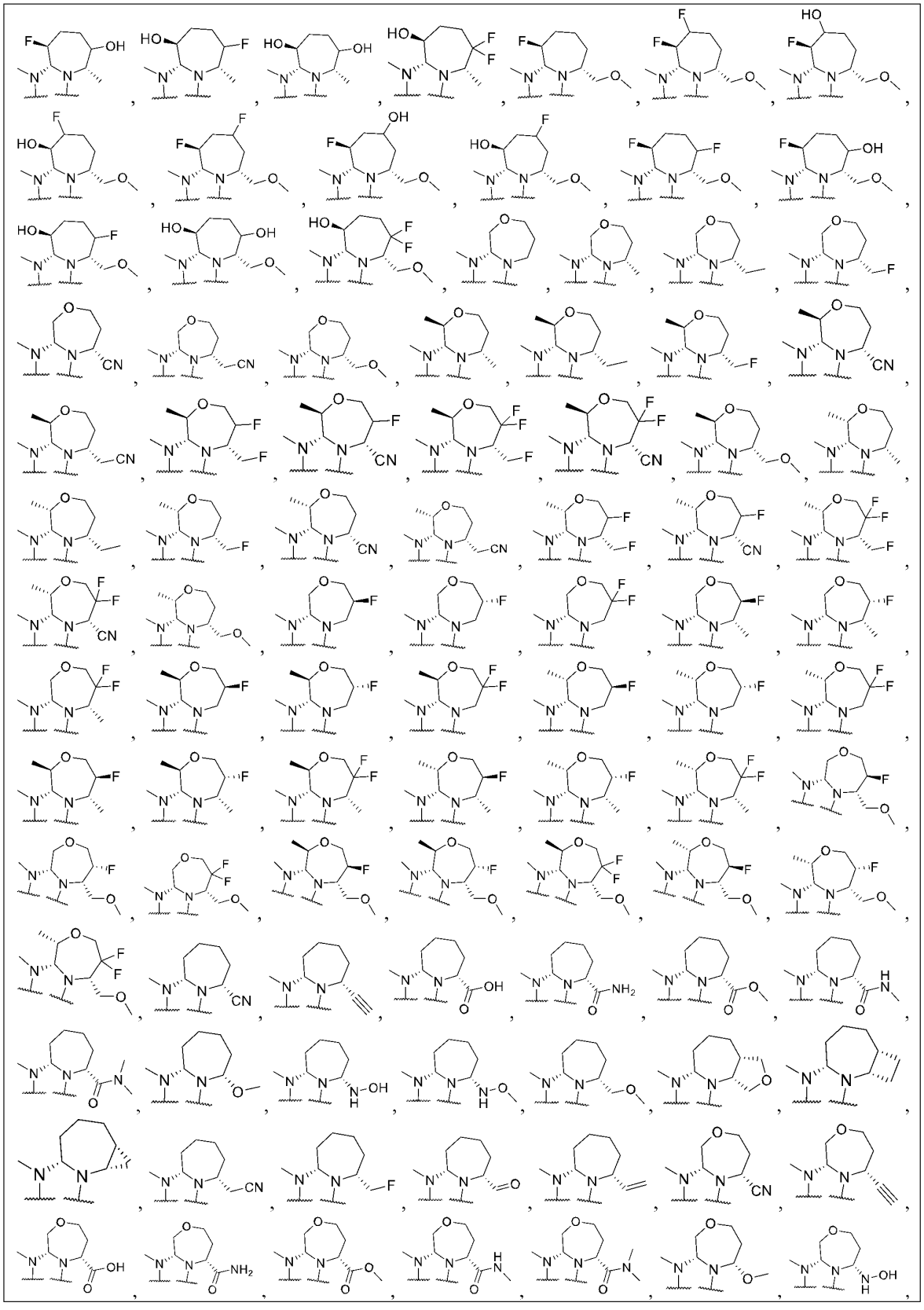


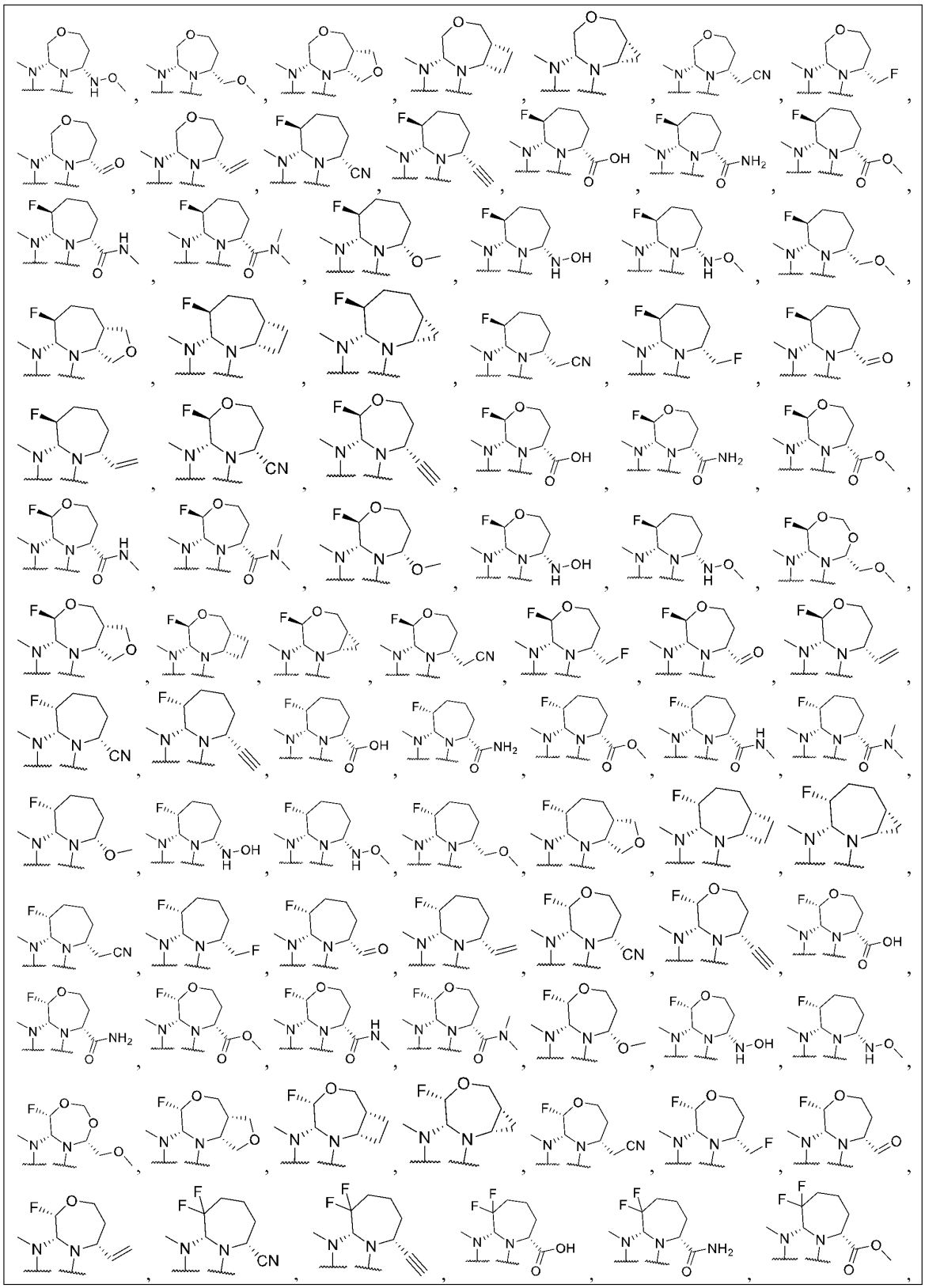


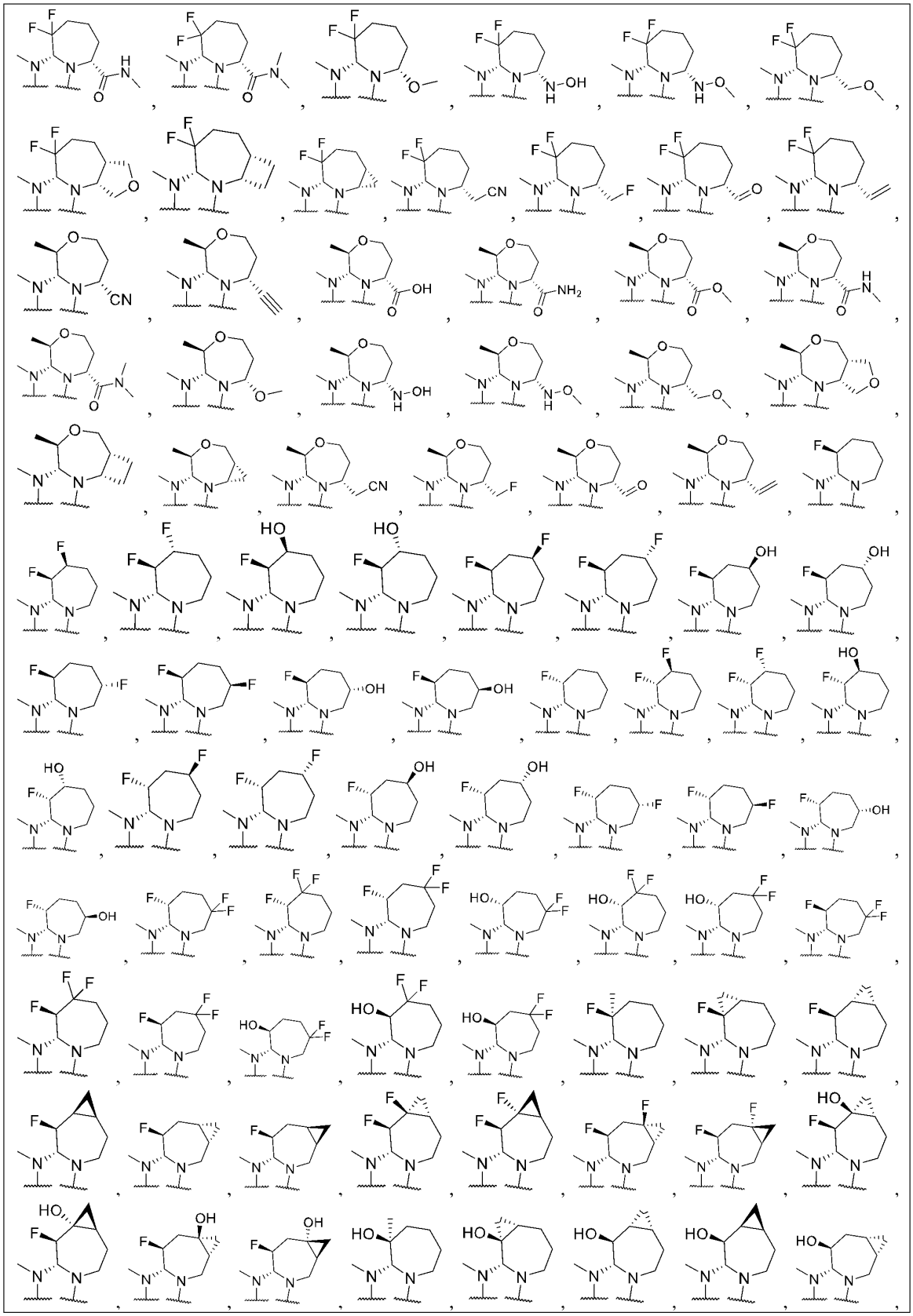


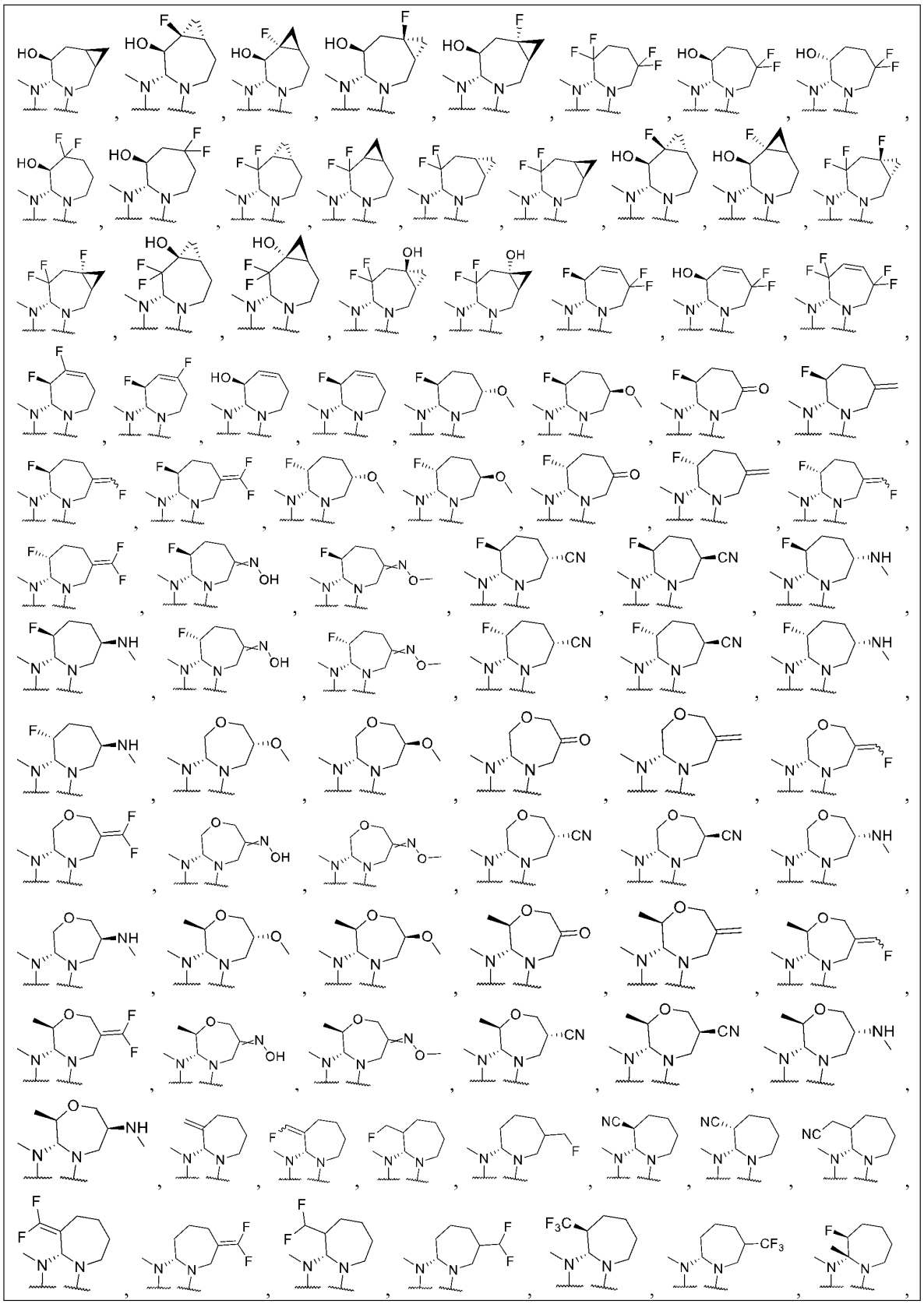

En algunas modalidades, es:

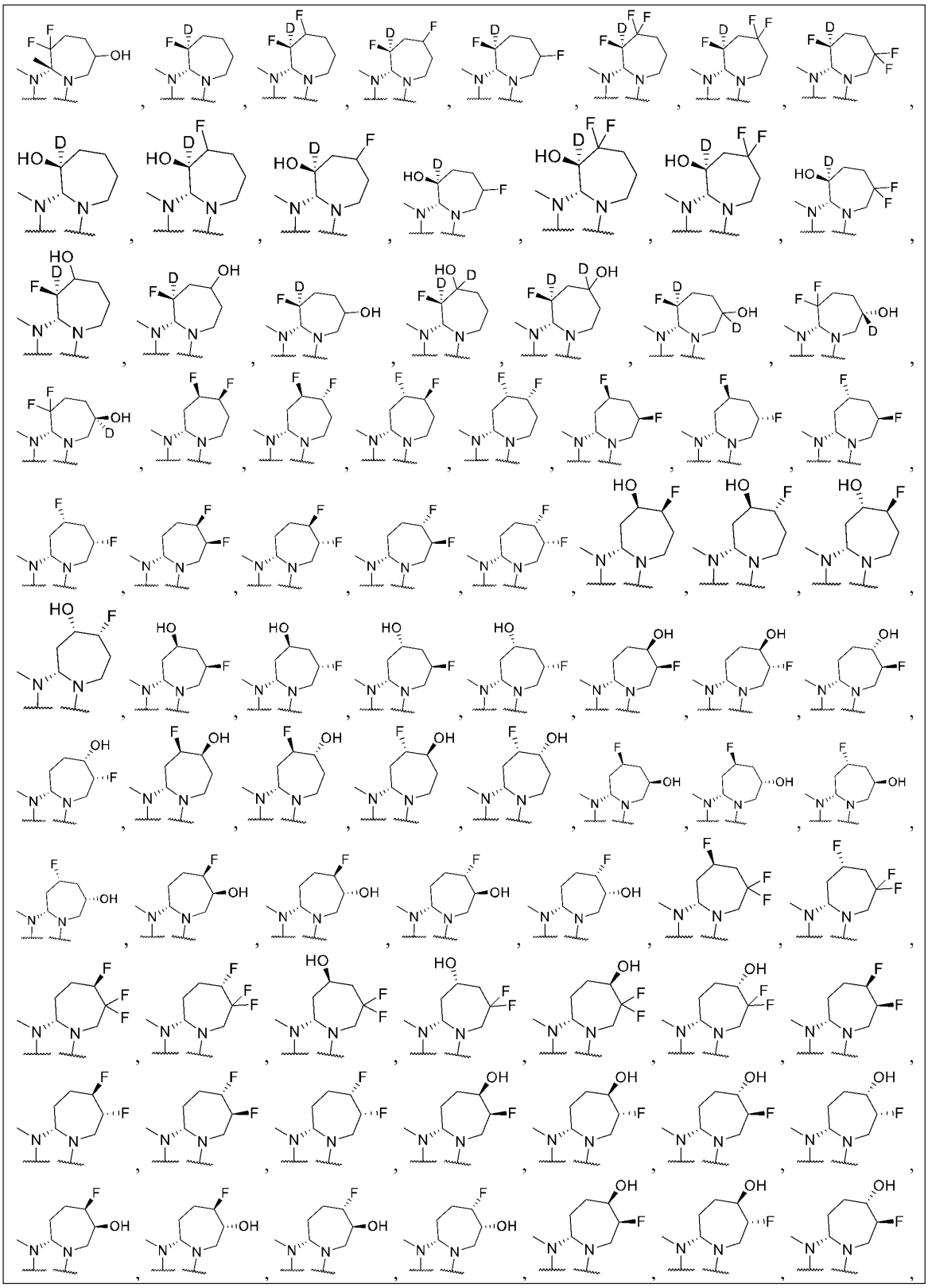


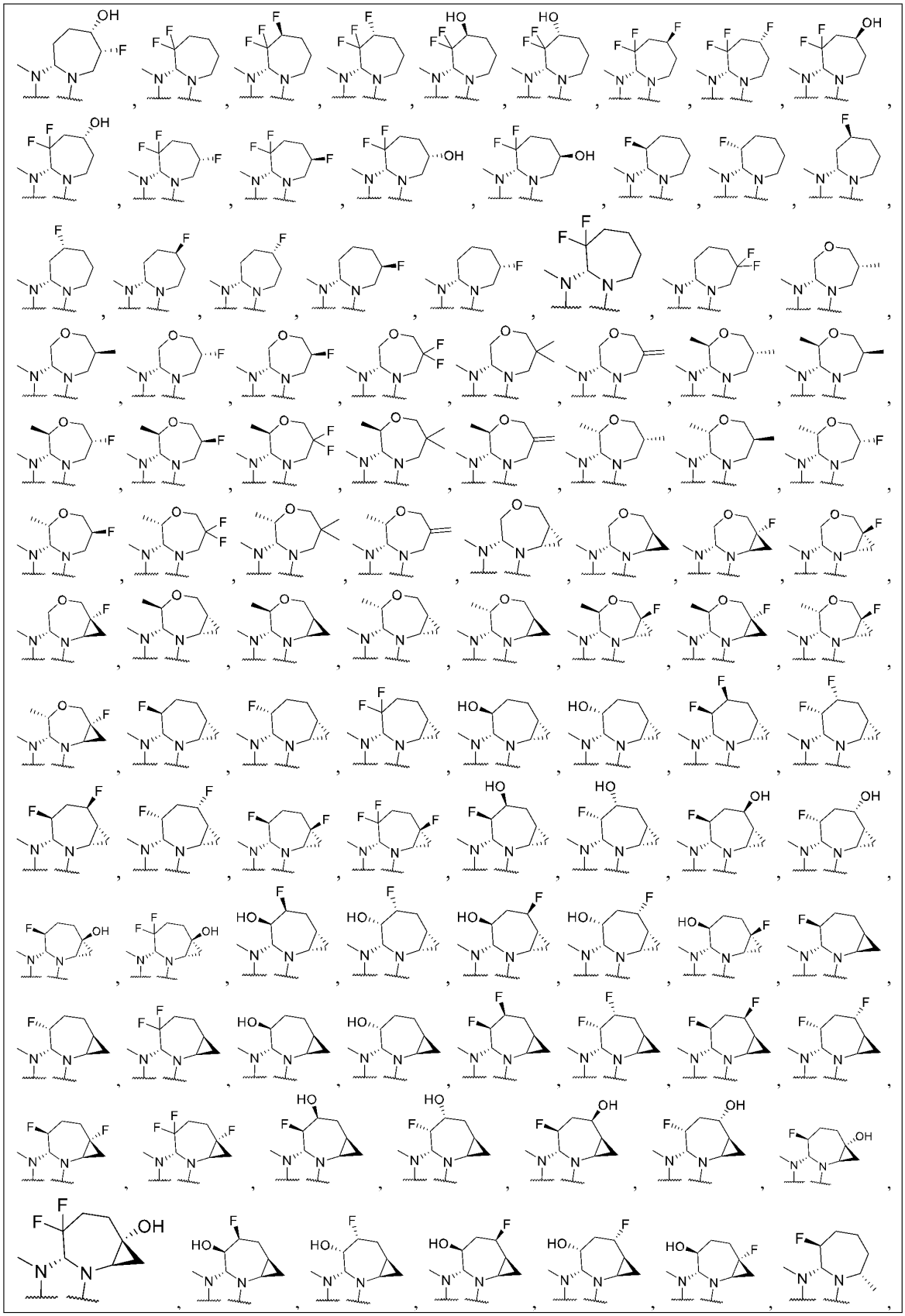


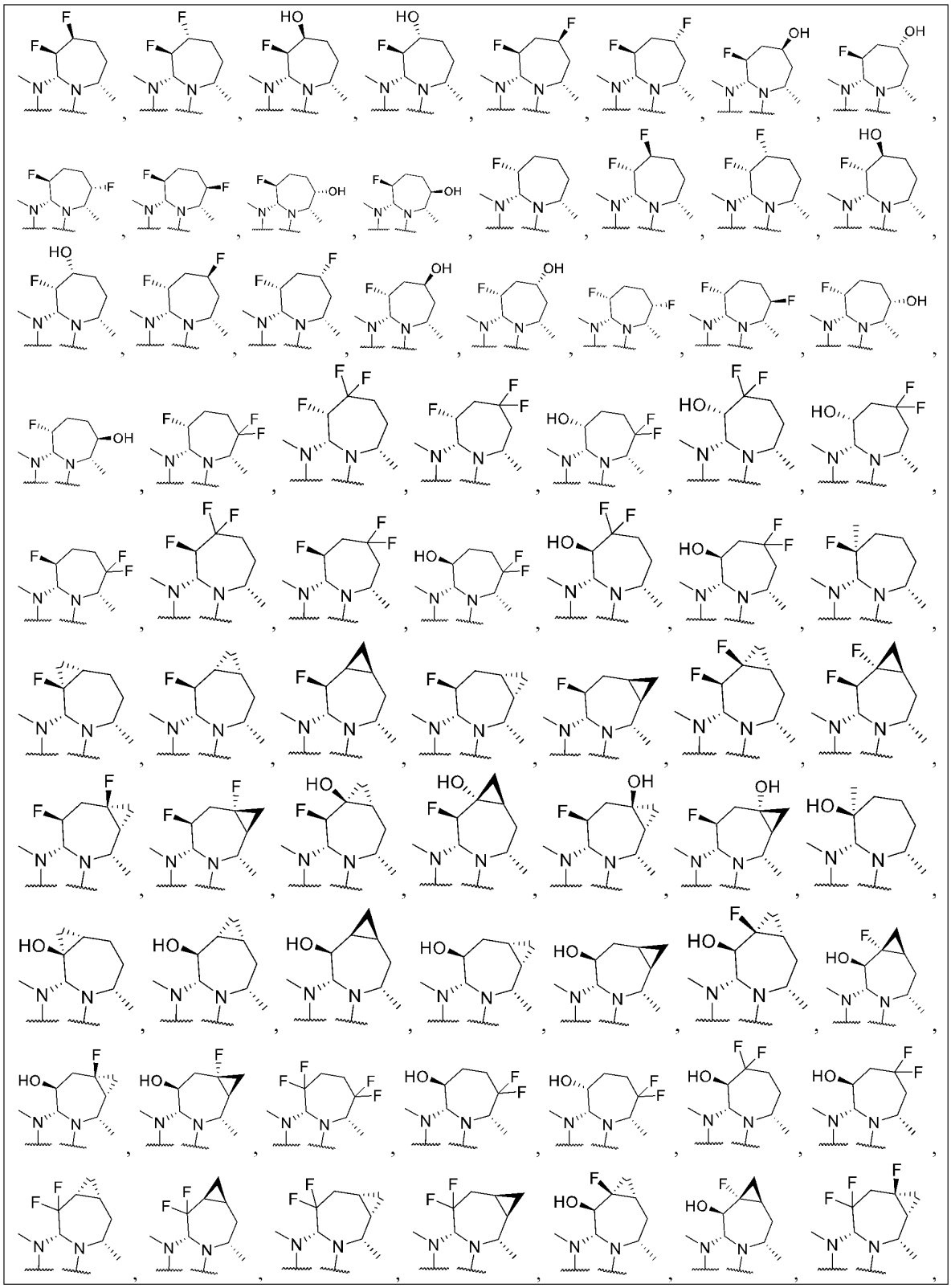


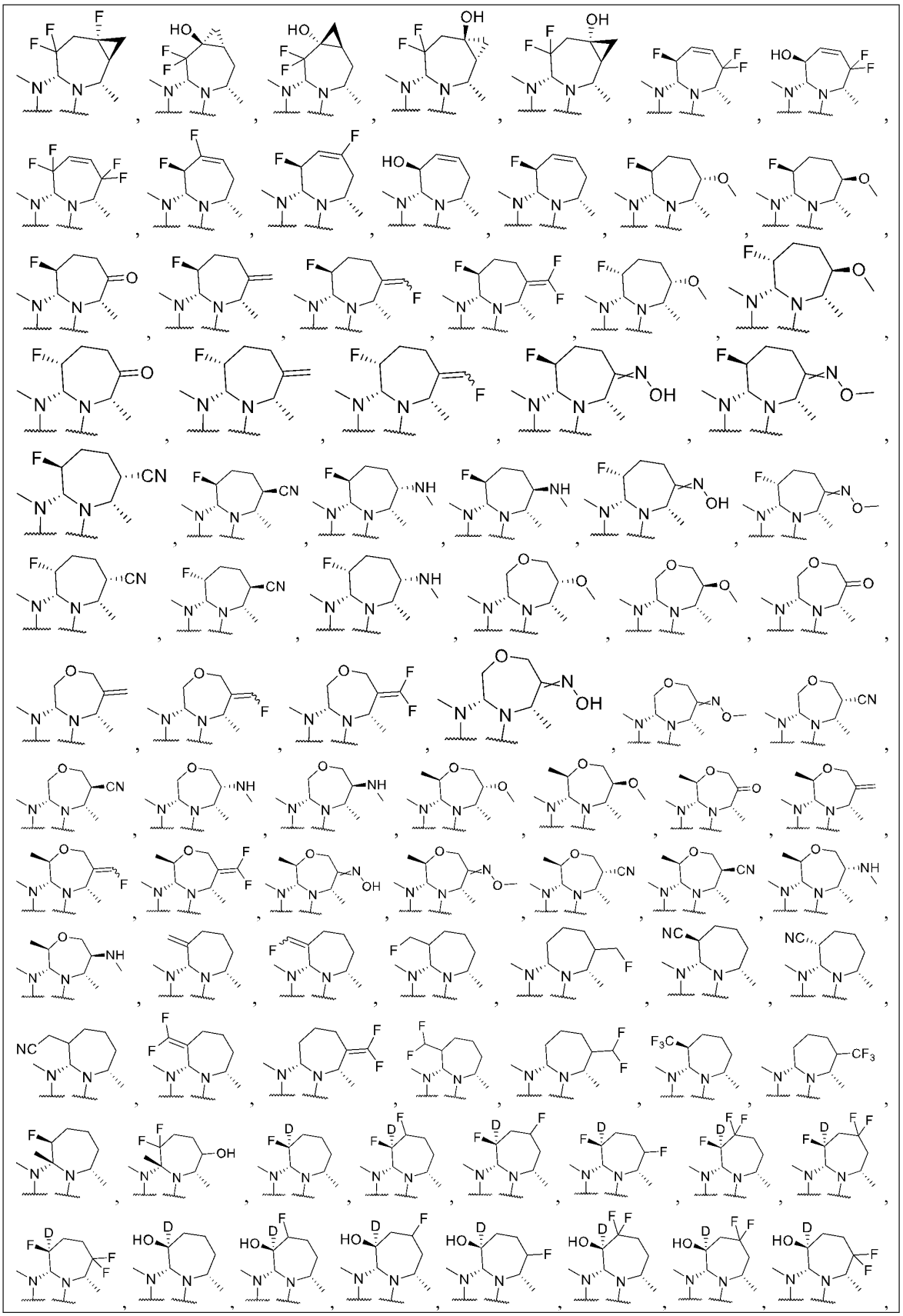


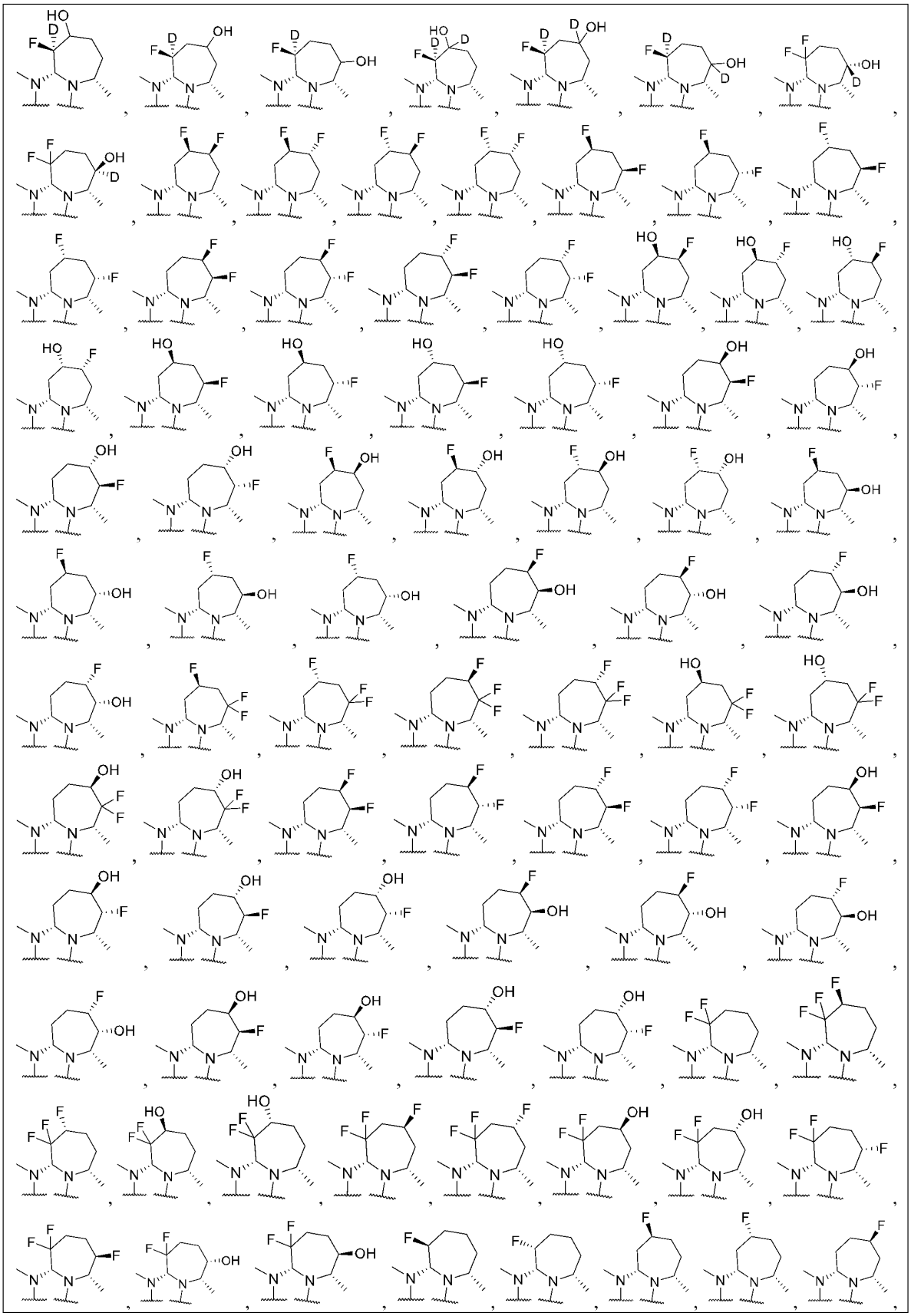


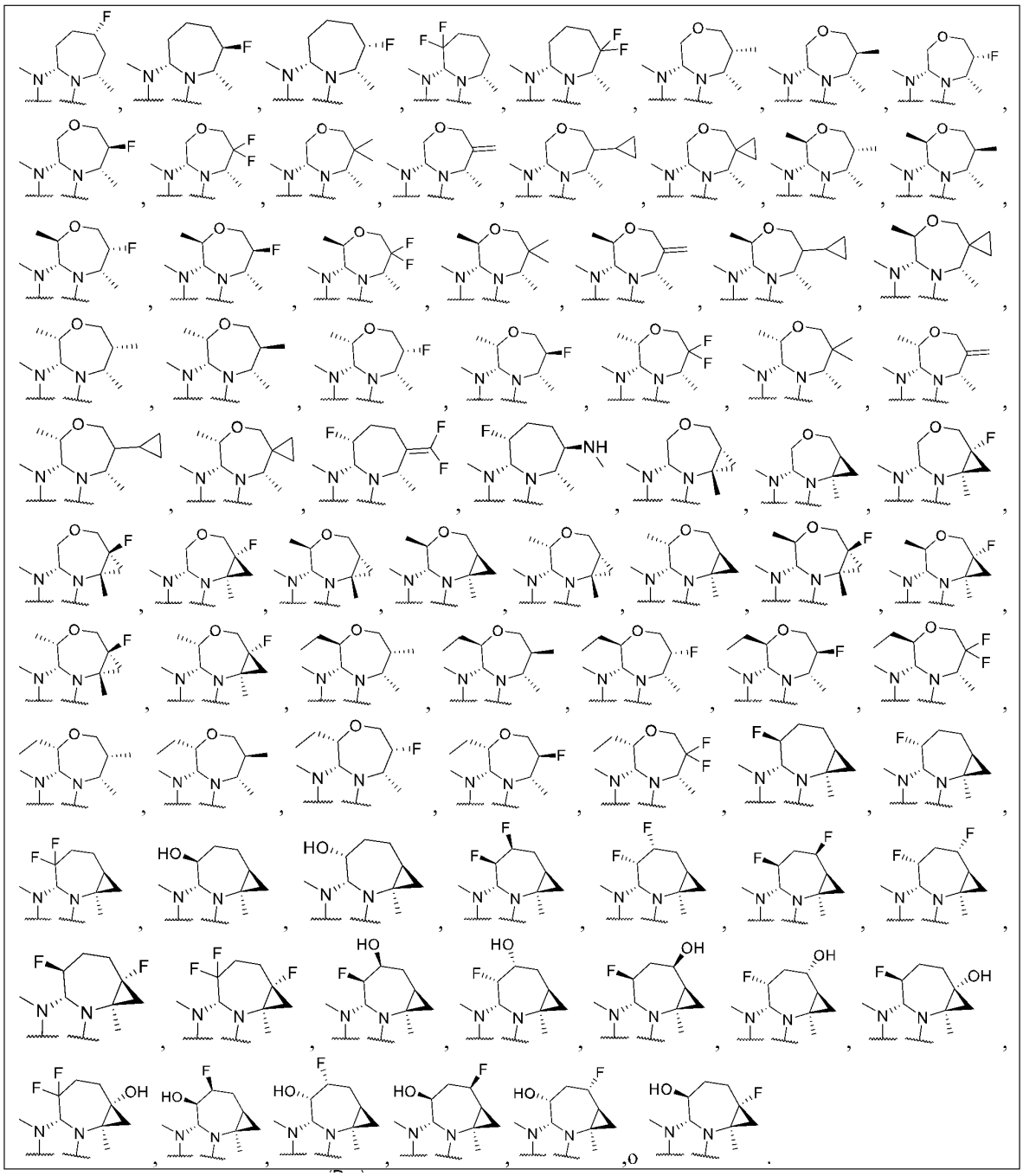


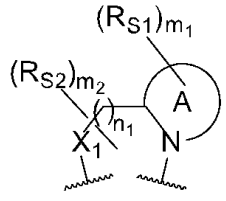


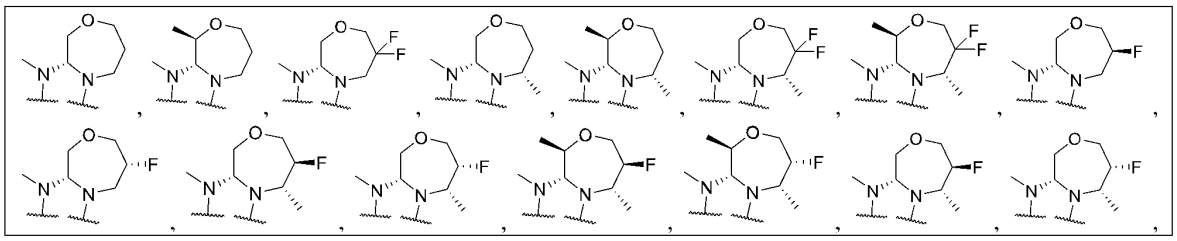


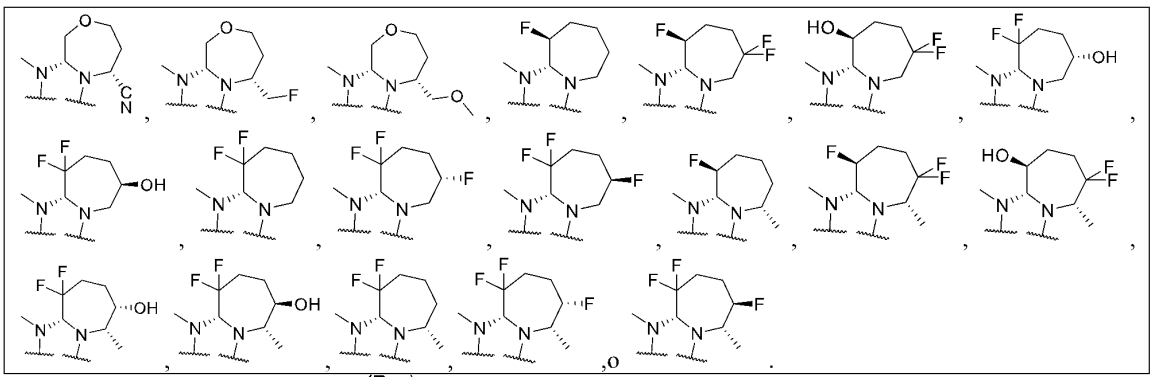


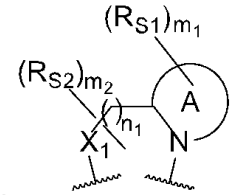




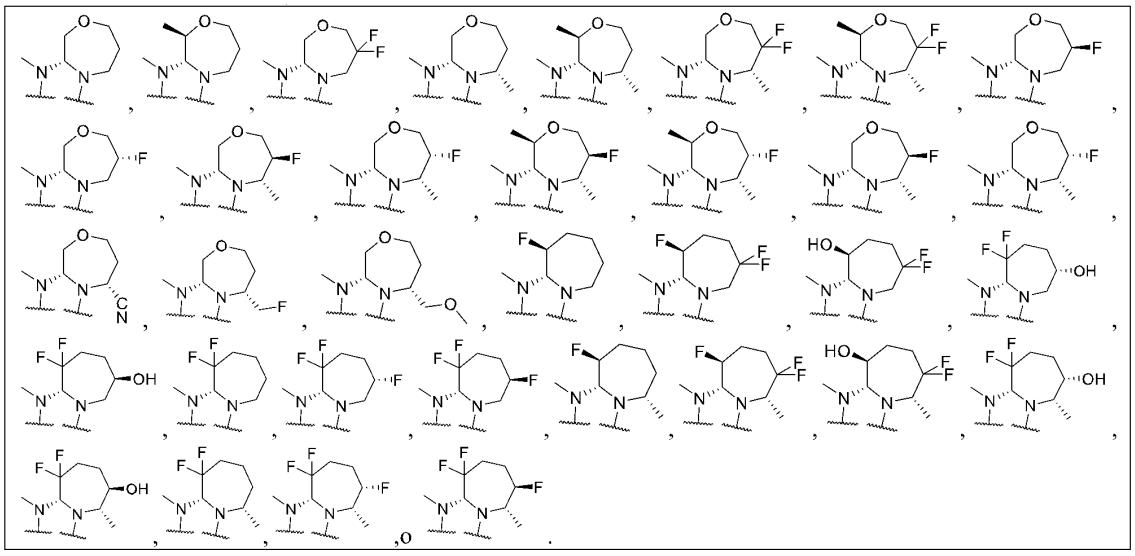
En algunas modalidades,  es:

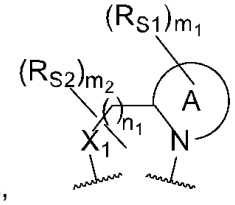




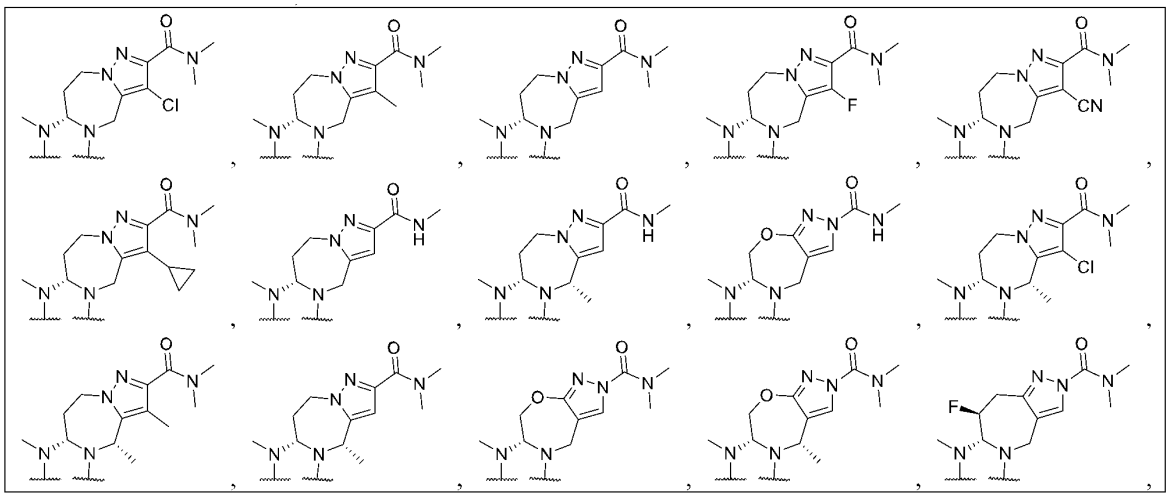


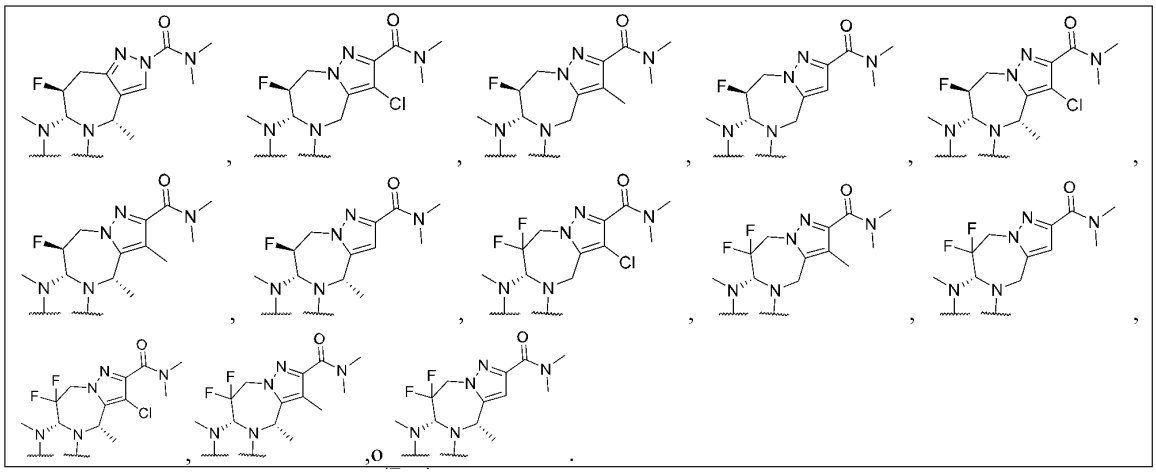
En algunas modalidades, es:

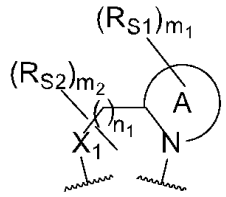


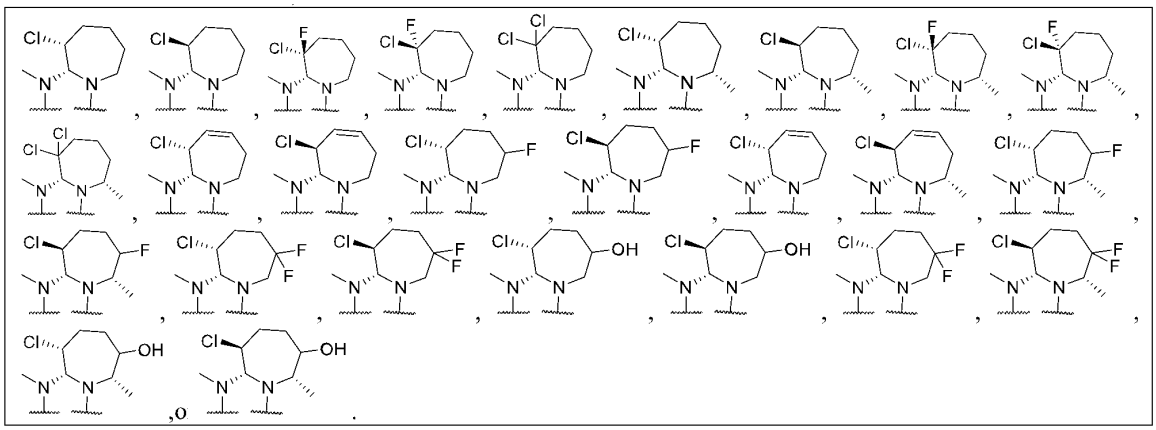


En algunas modalidades, es:



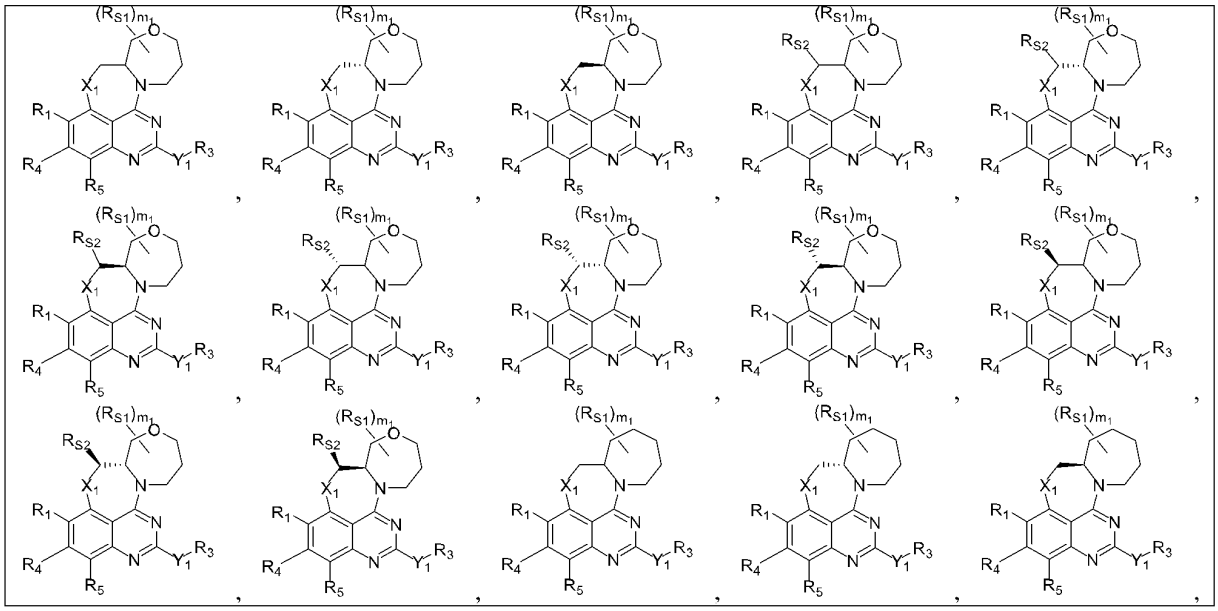


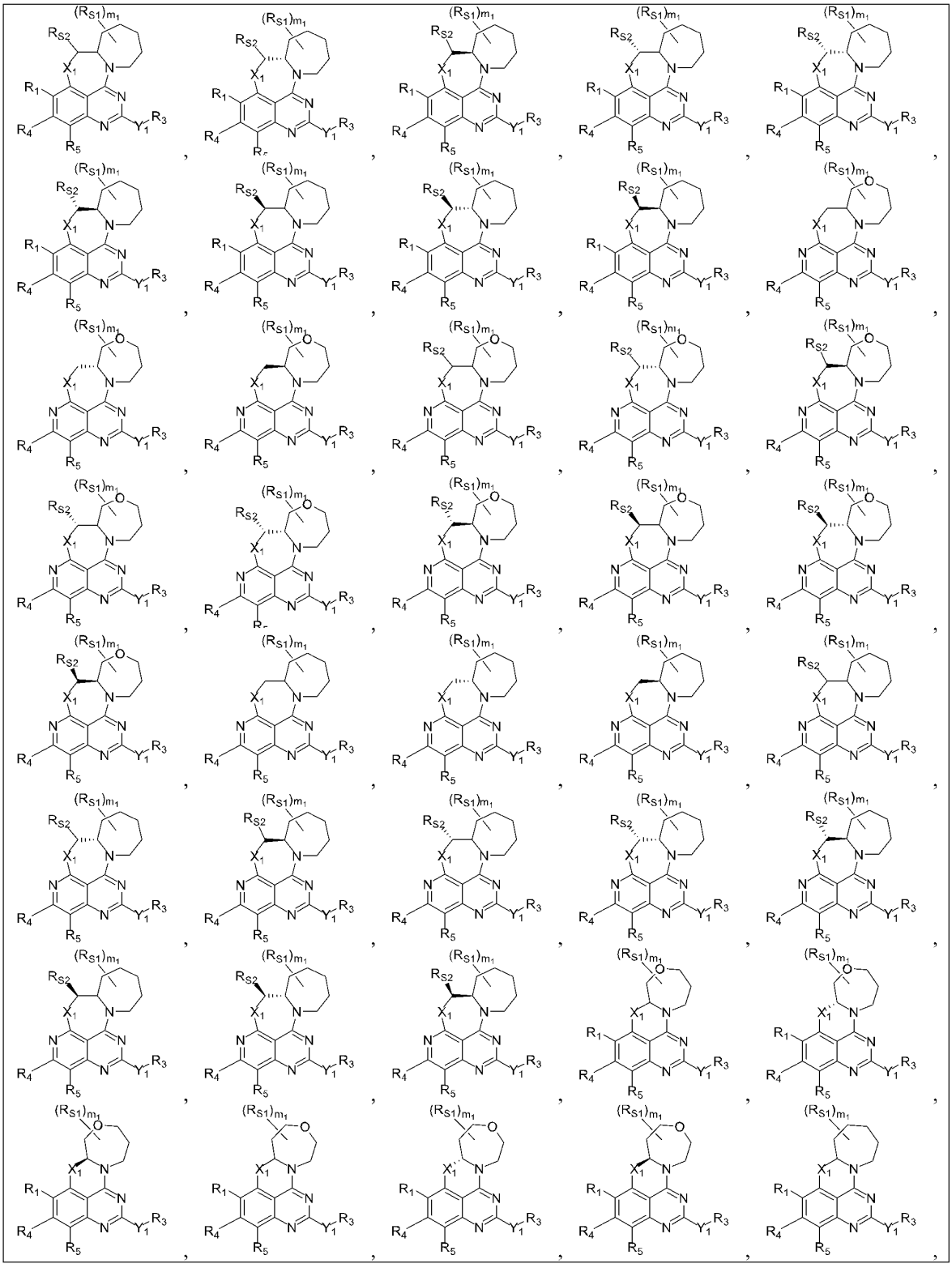
En algunas modalidades,  es:

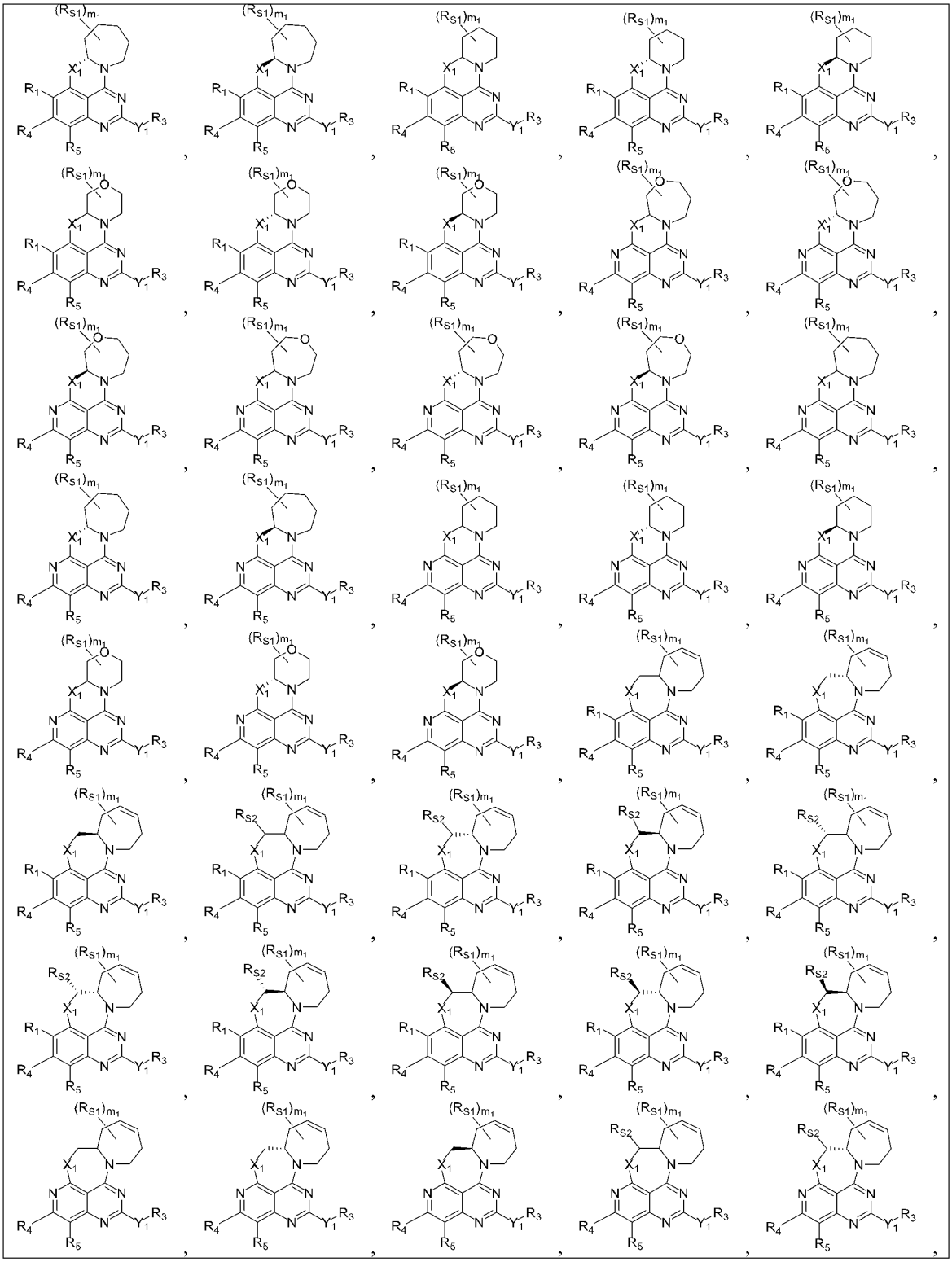


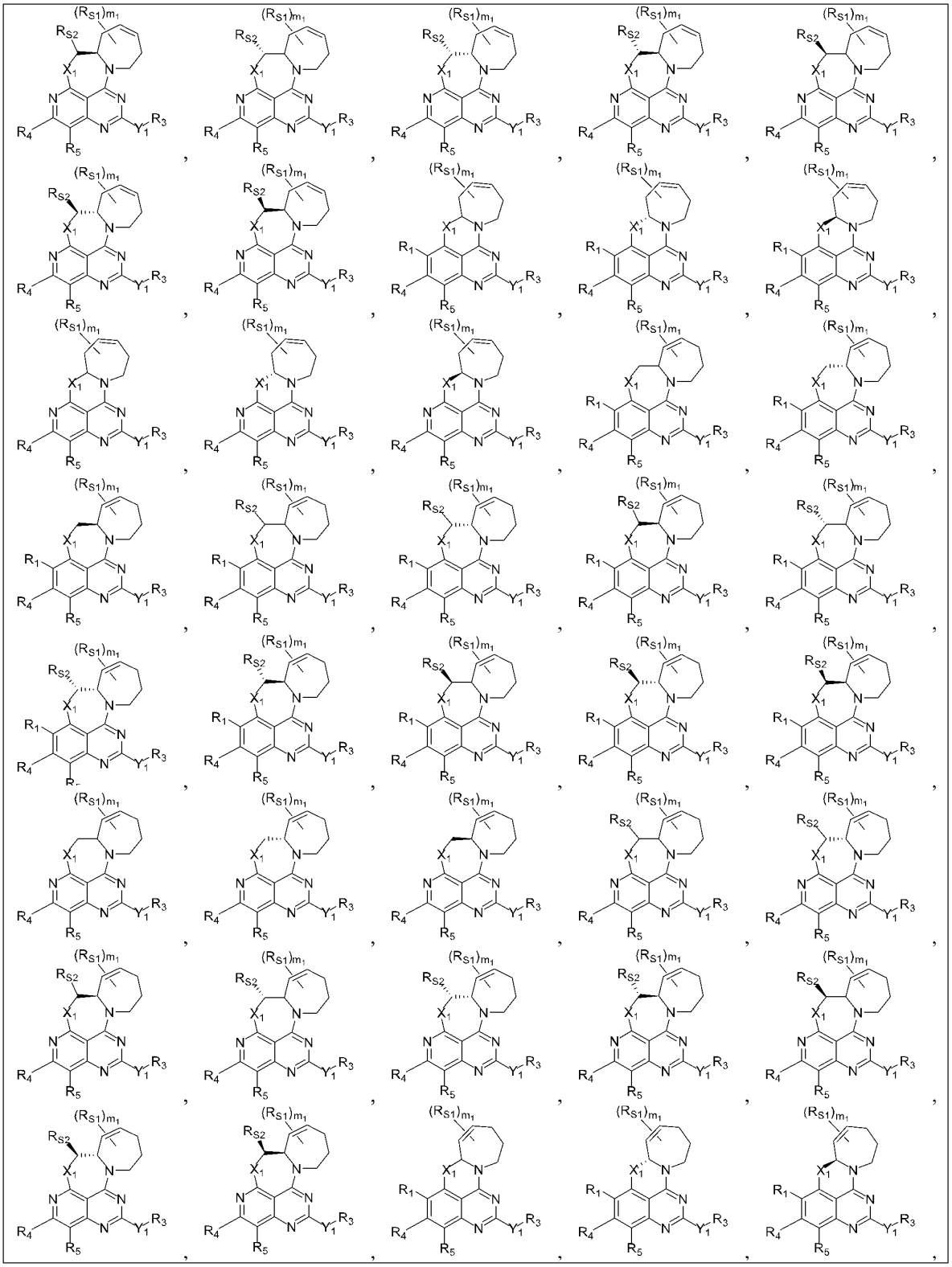
[17]. El compuesto de cualquiera de [1] a [16], en donde, el compuesto es cualquiera de las fórmulas en la **Tabla A**:

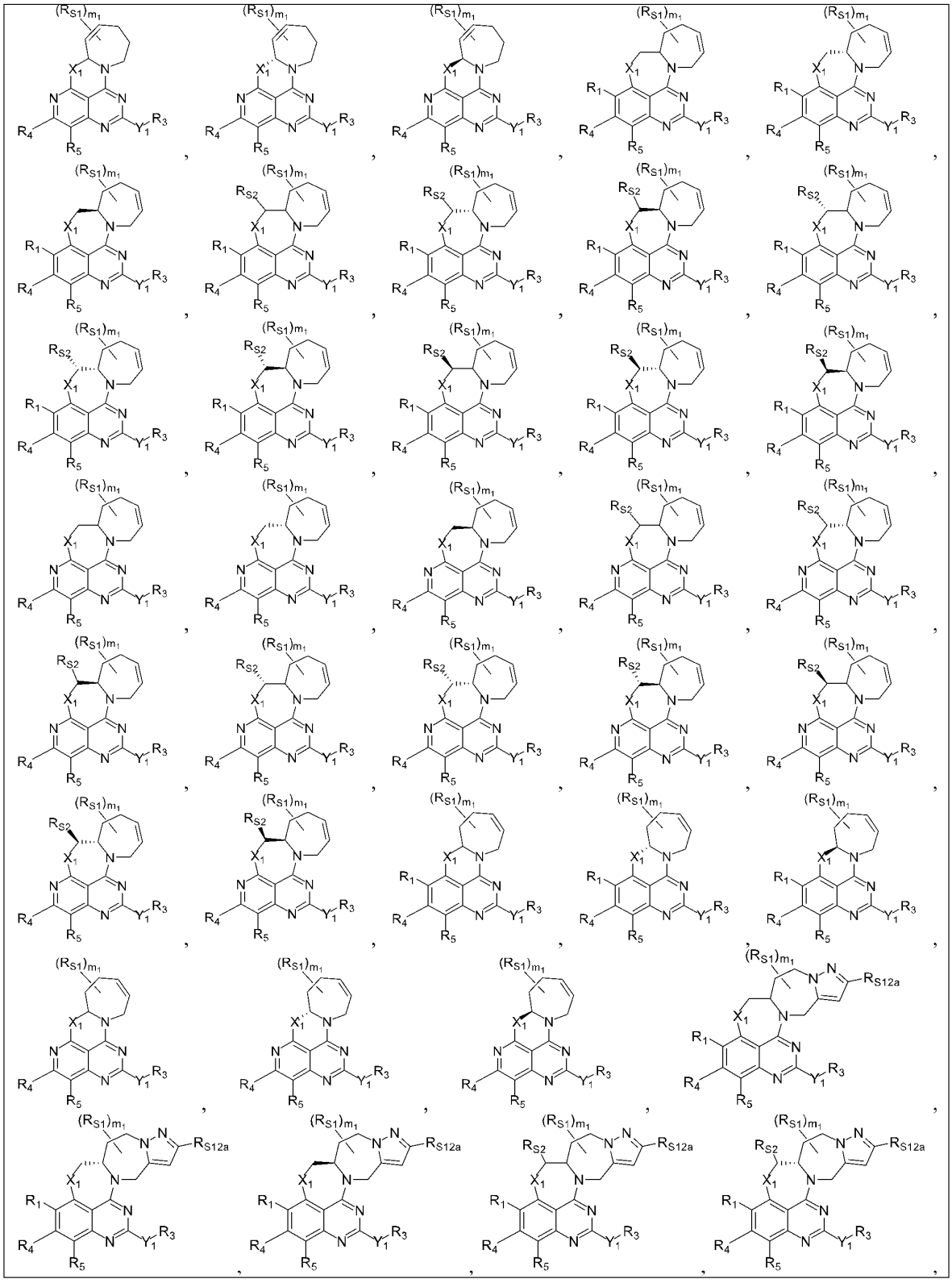
**Tabla A**

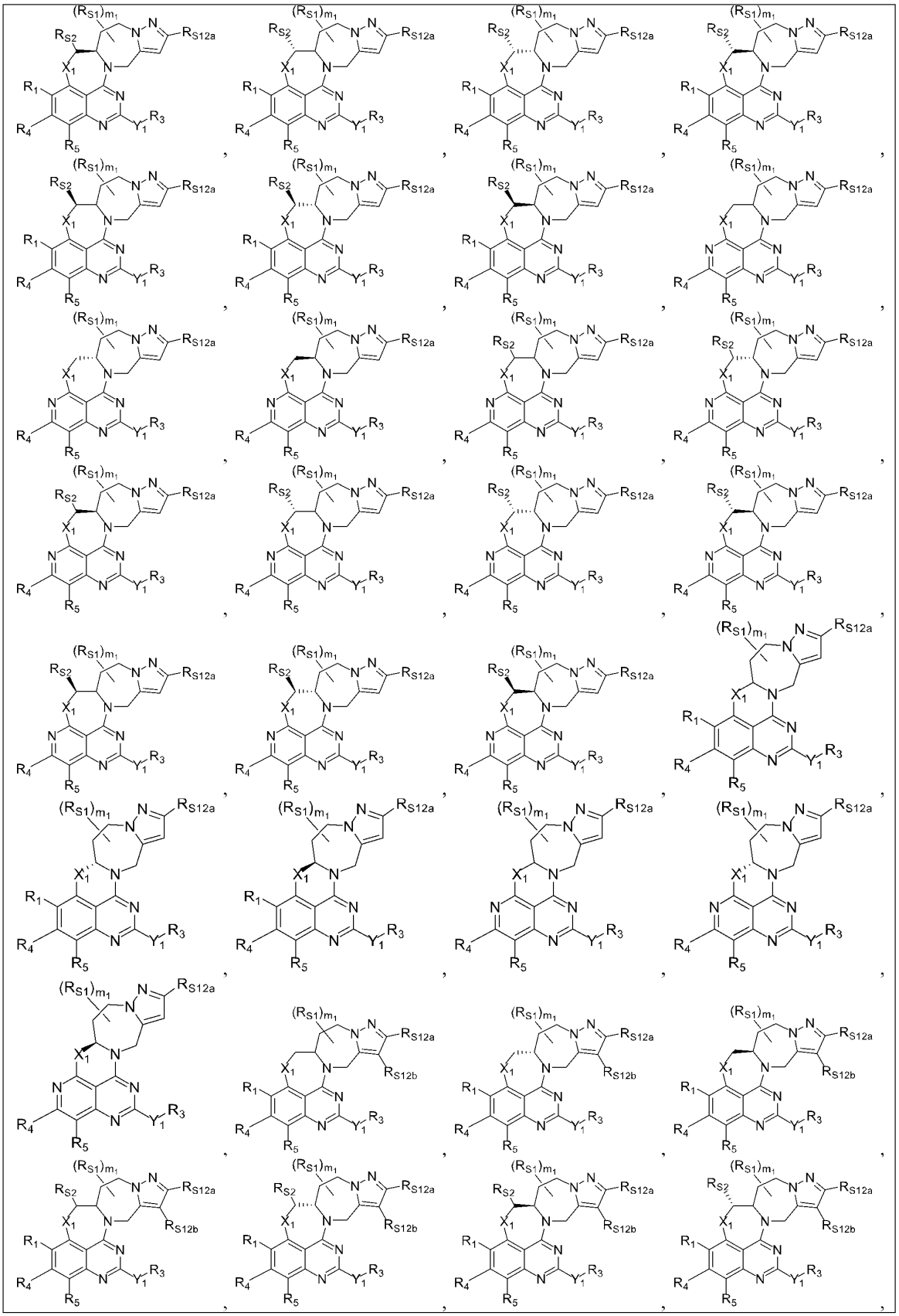


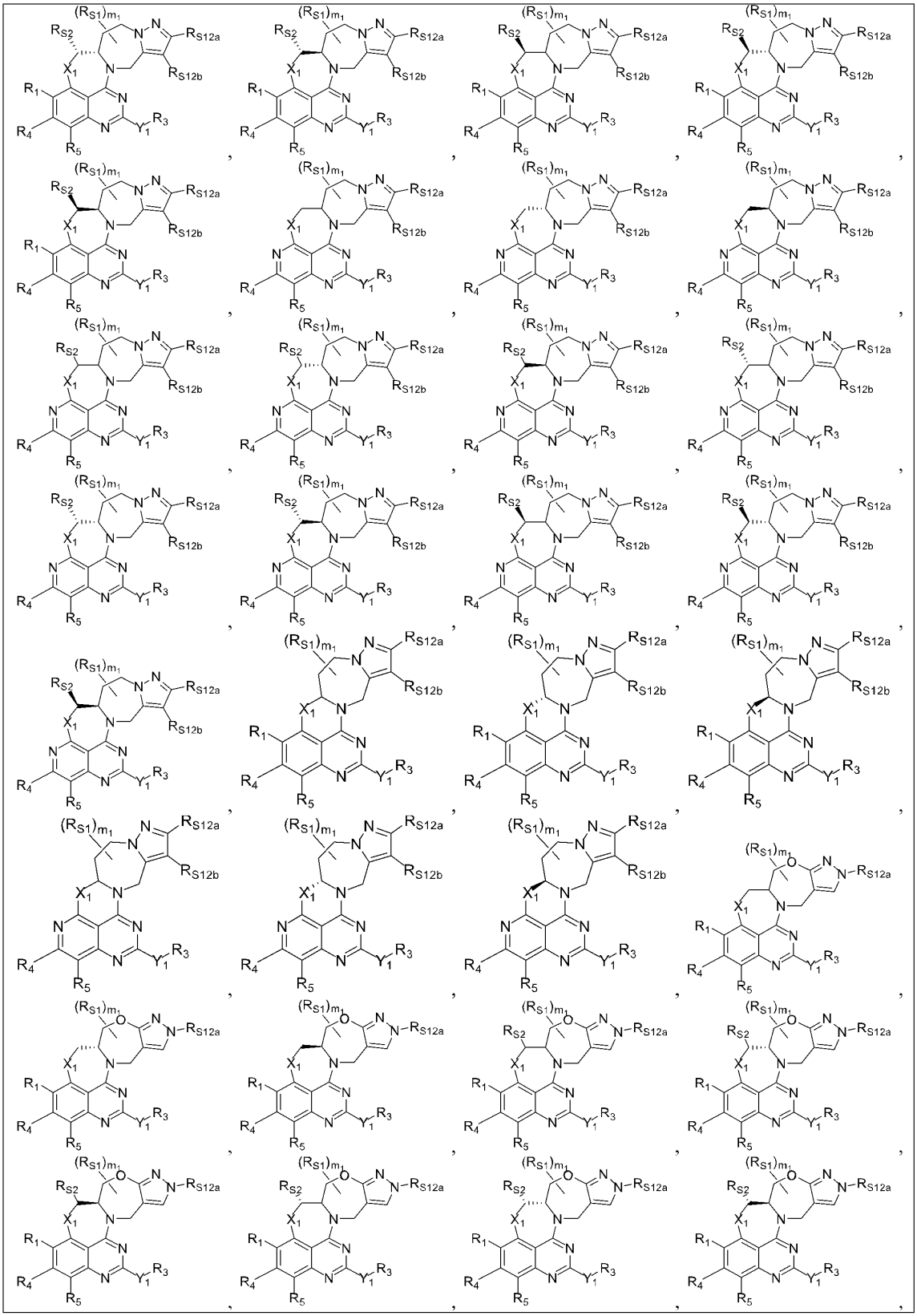


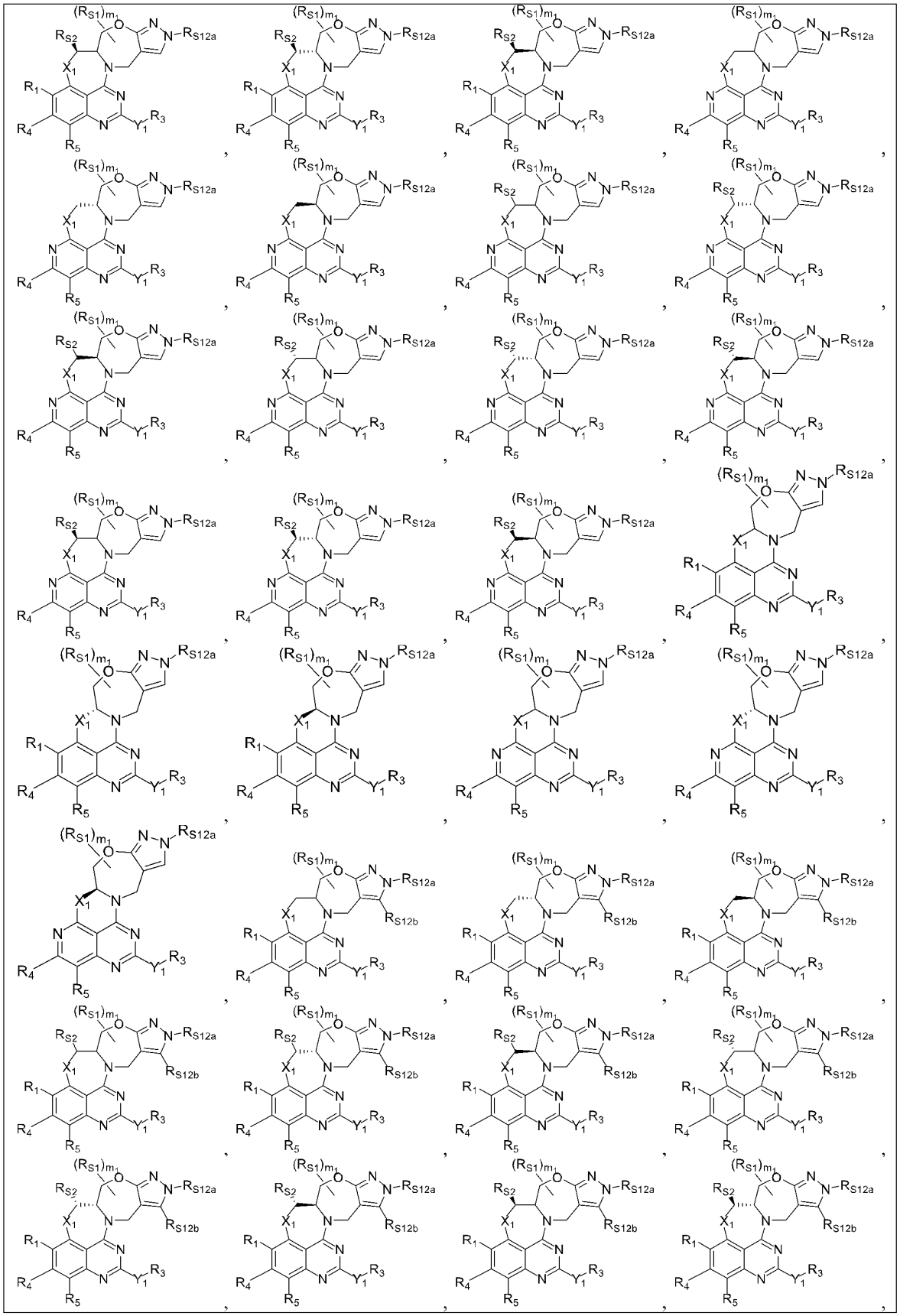


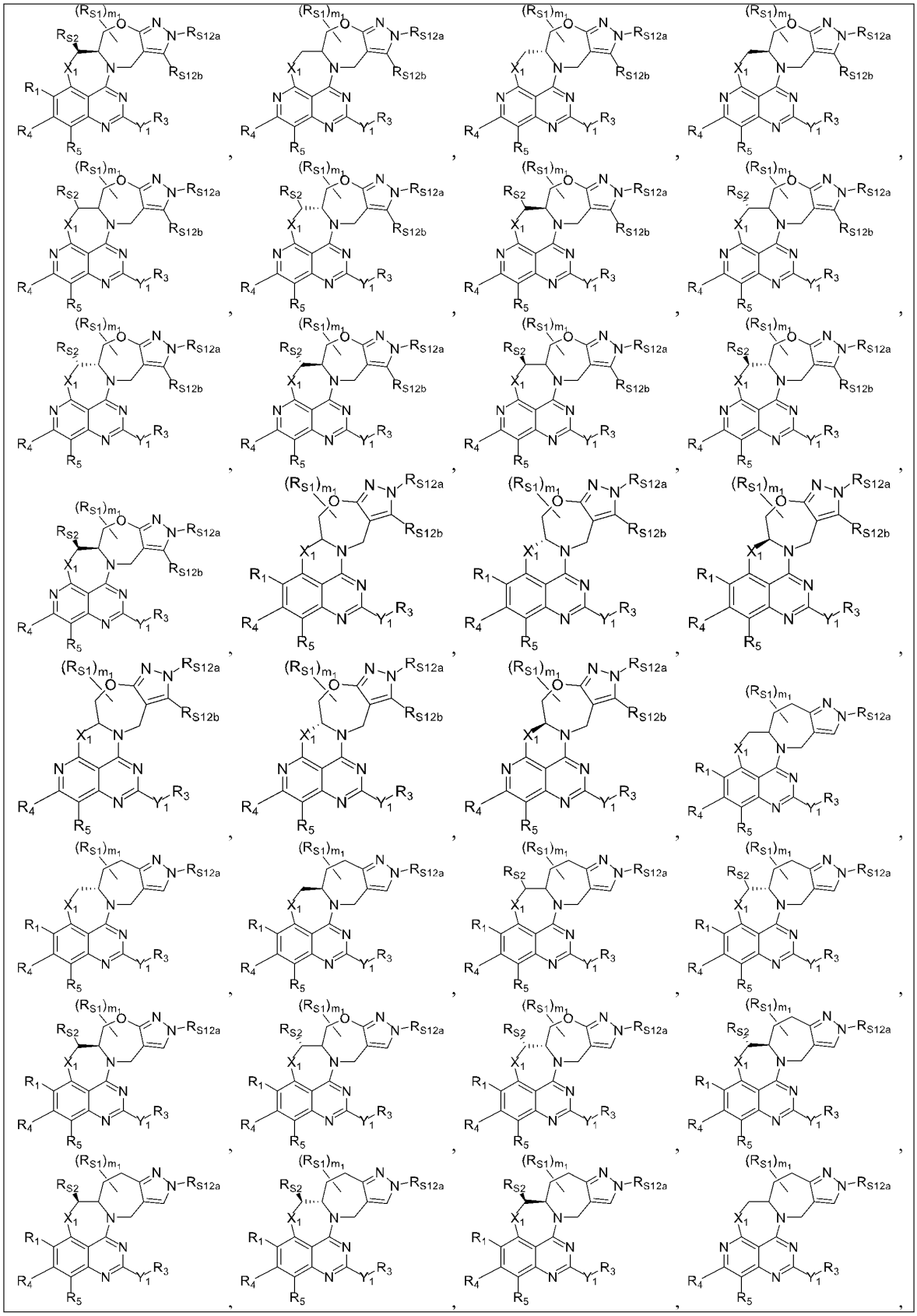


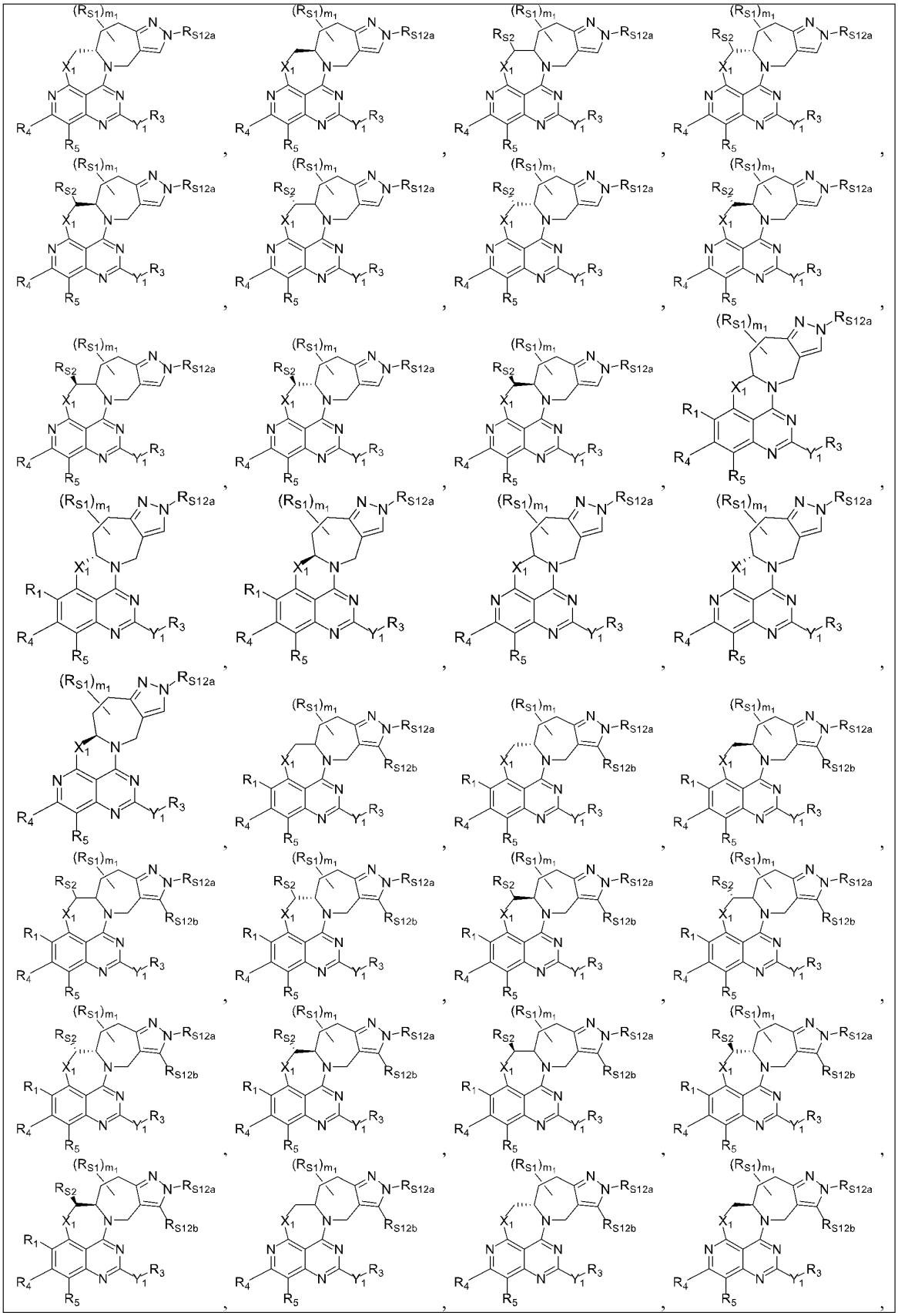


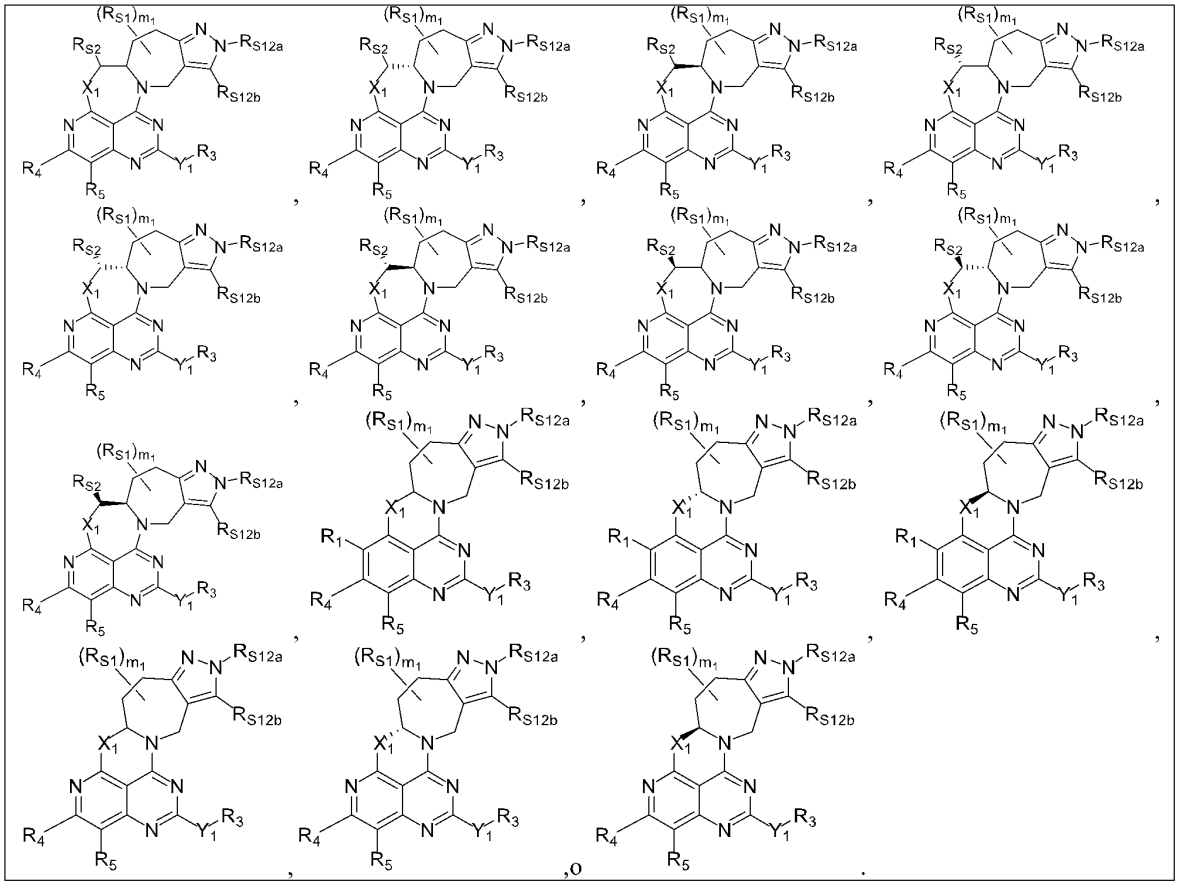






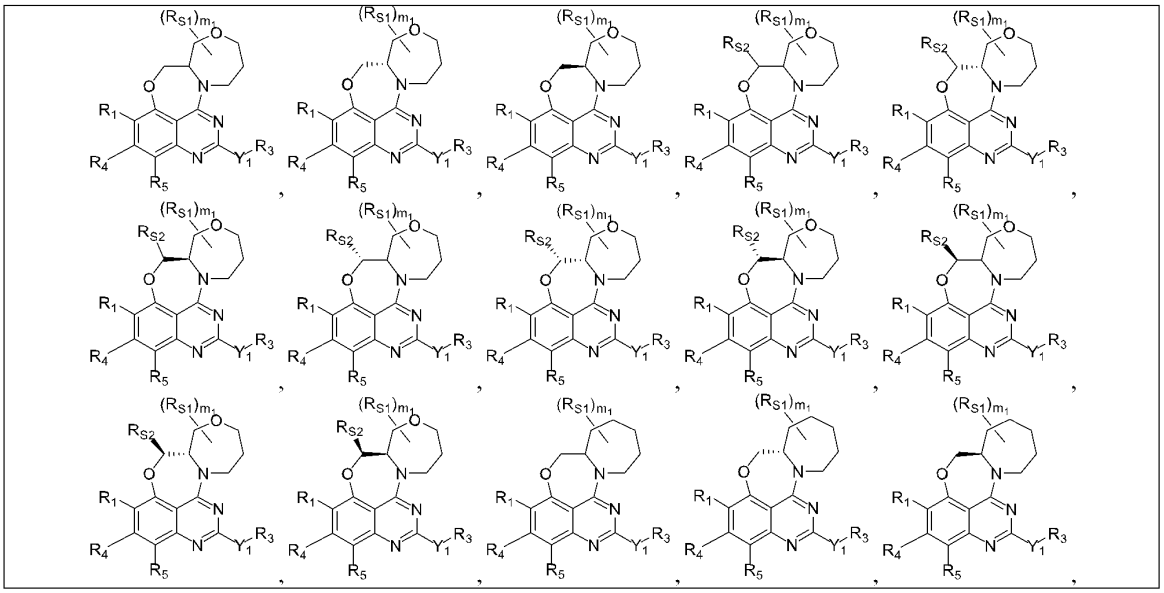


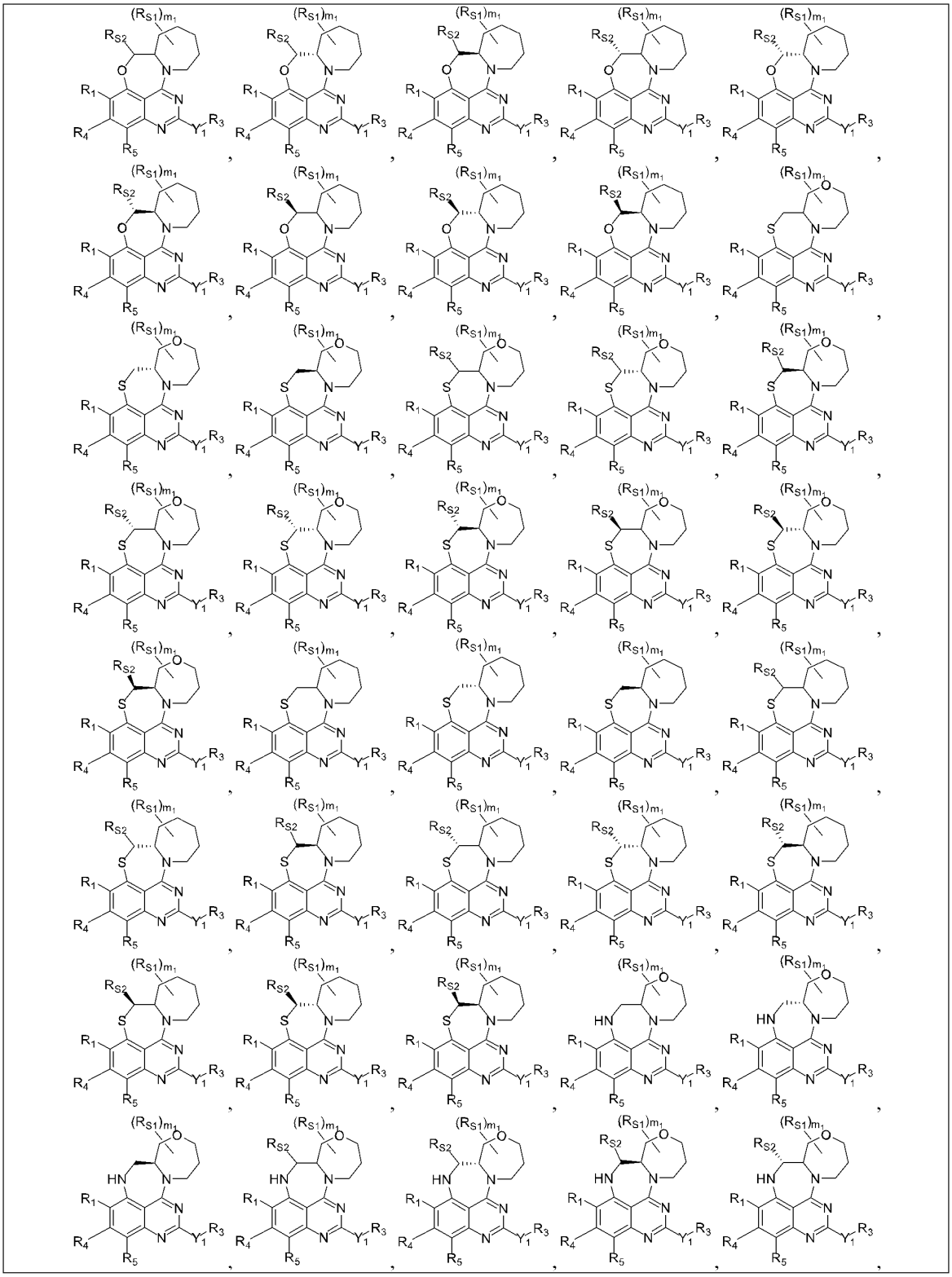


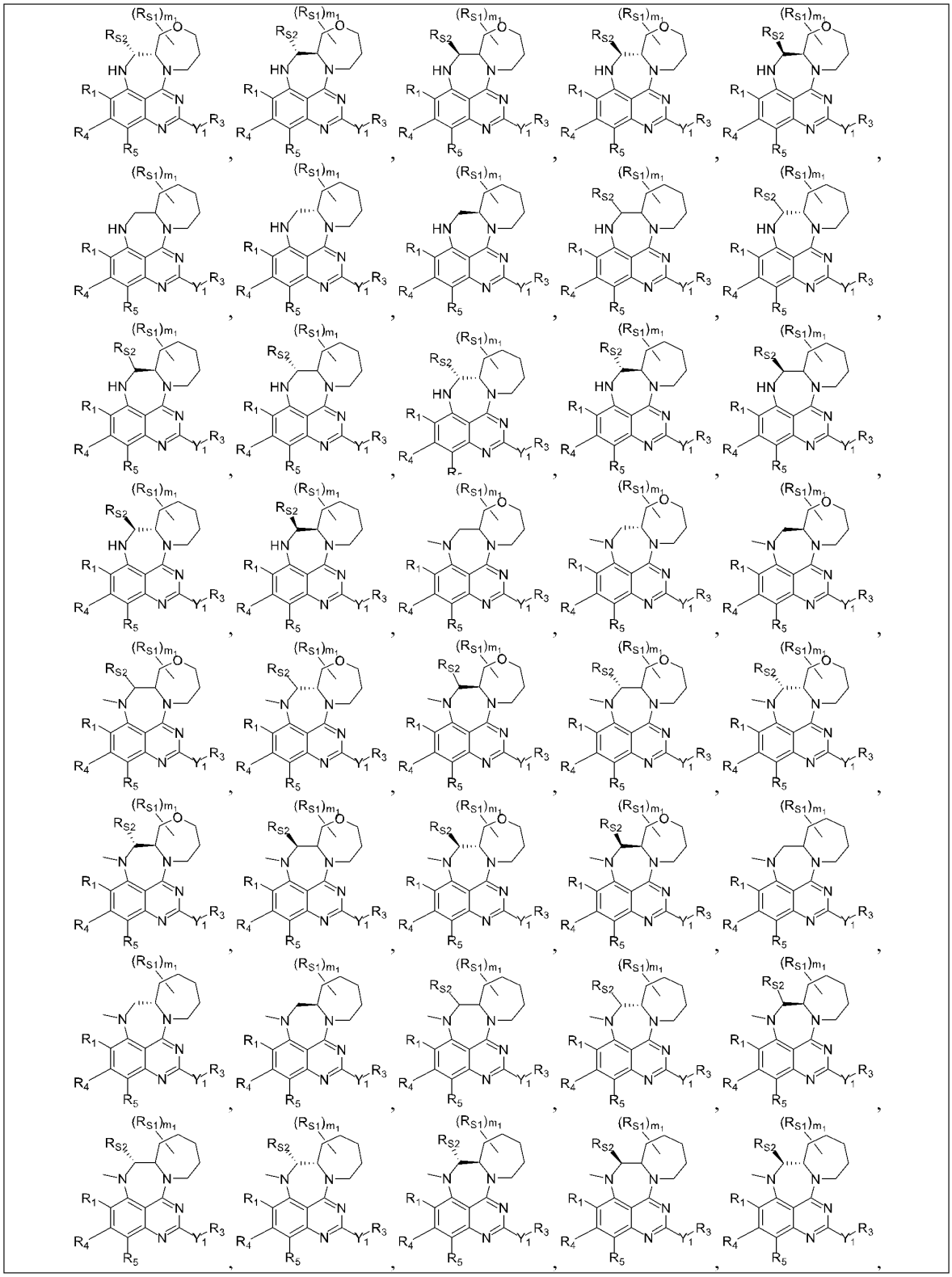


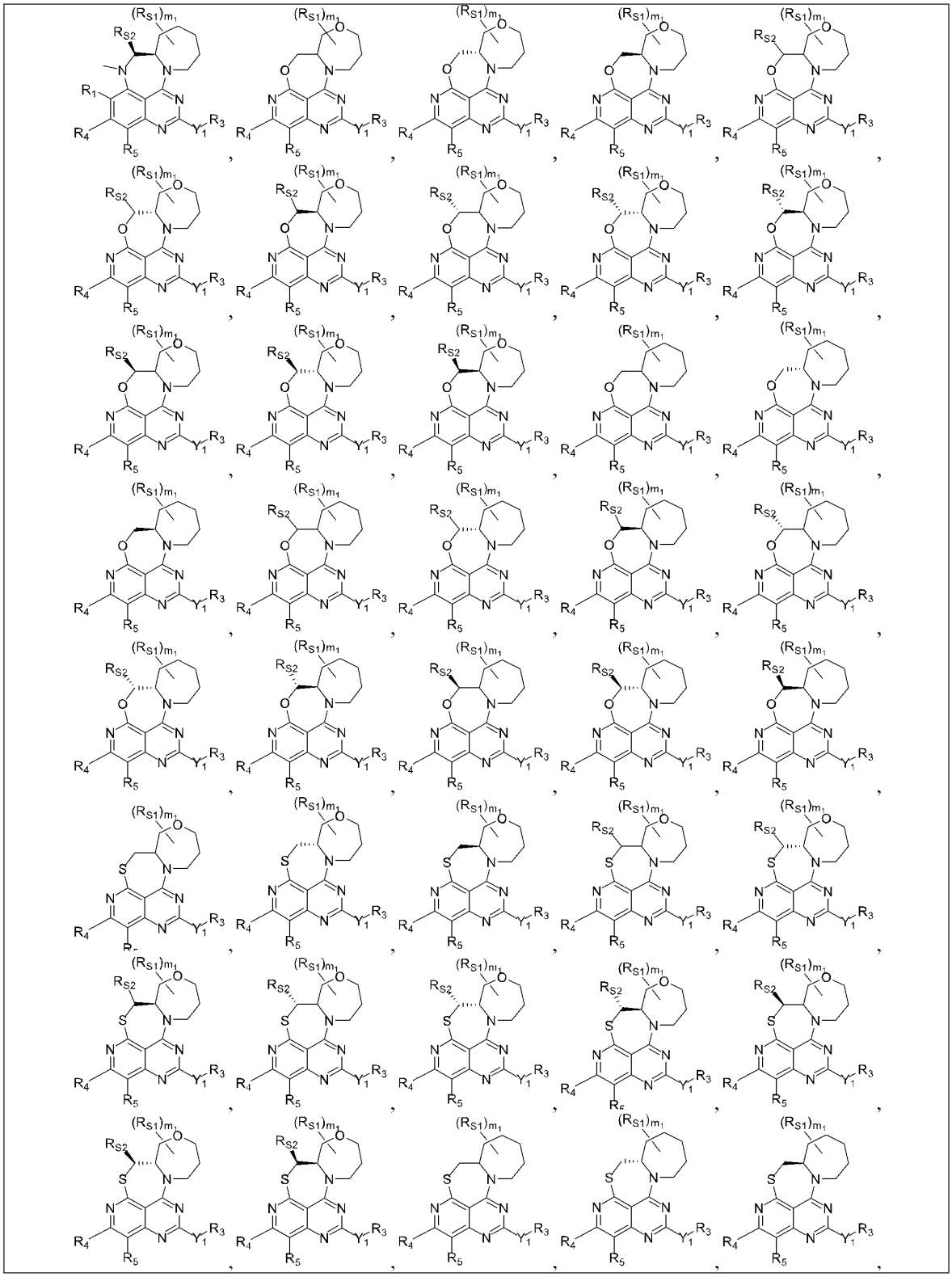
[18]. El compuesto de cualquiera de [1] a [17], en donde, el compuesto es cualquiera de las fórmulas en la **Tabla B**:

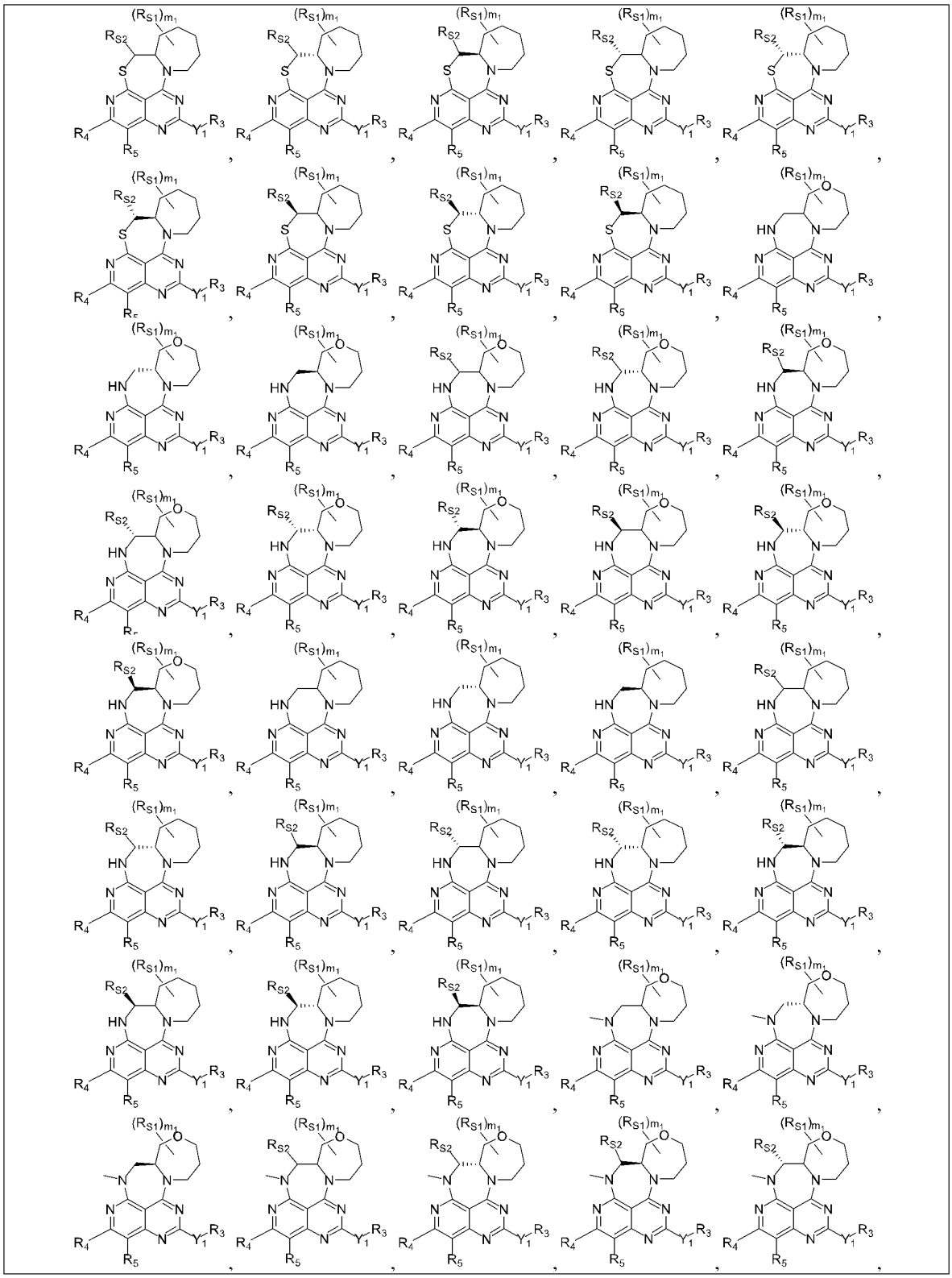
**Tabla B**

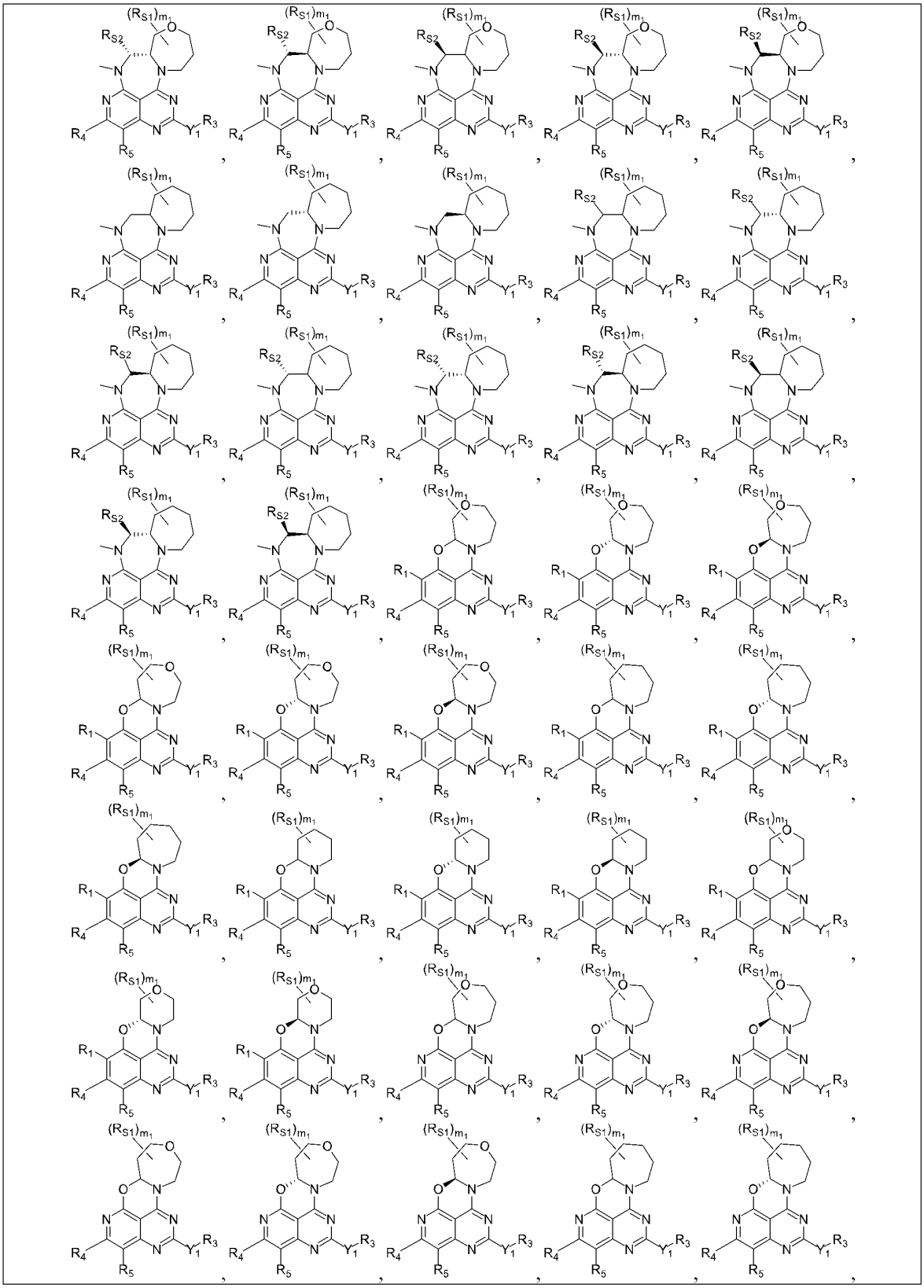


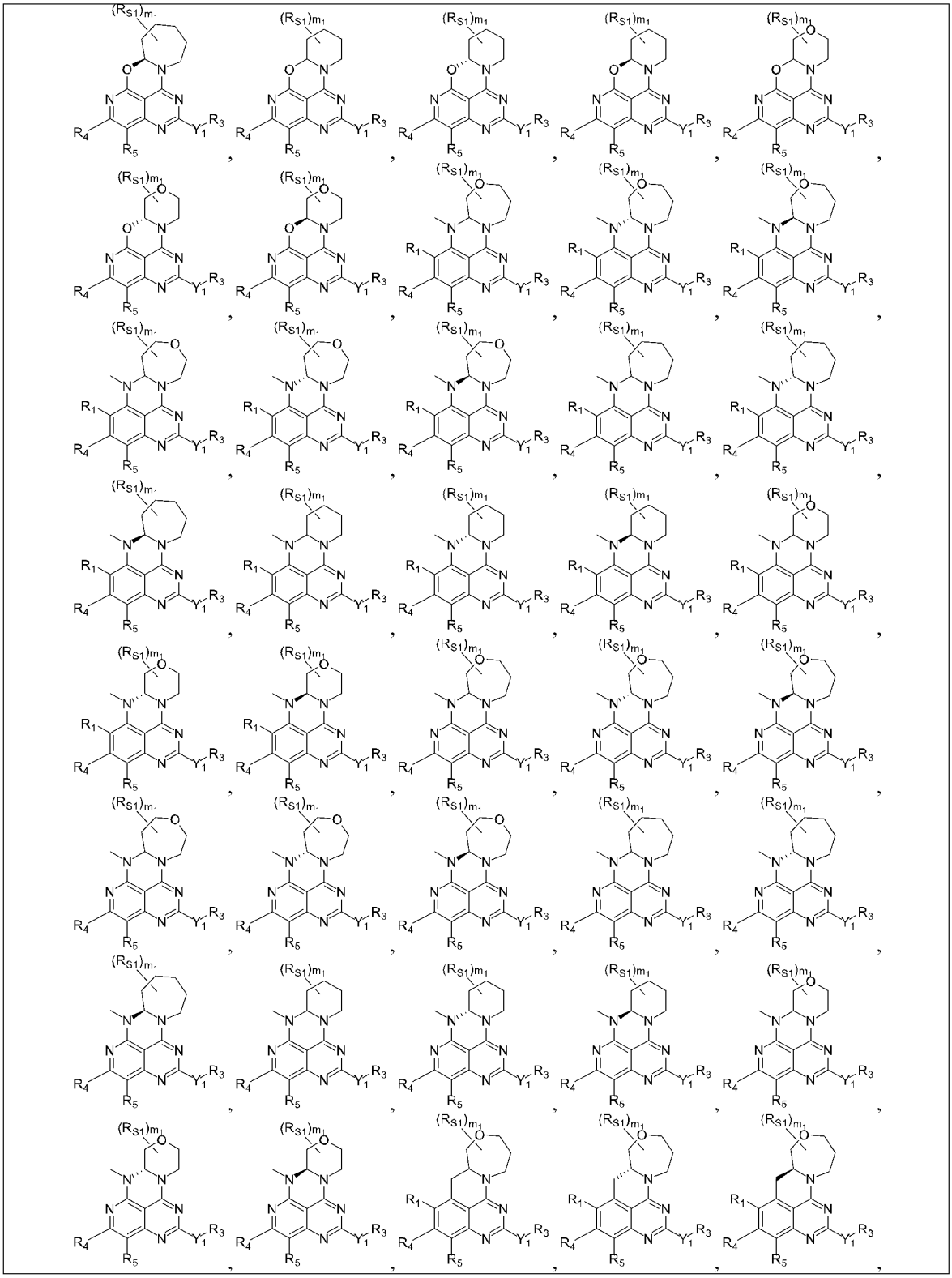


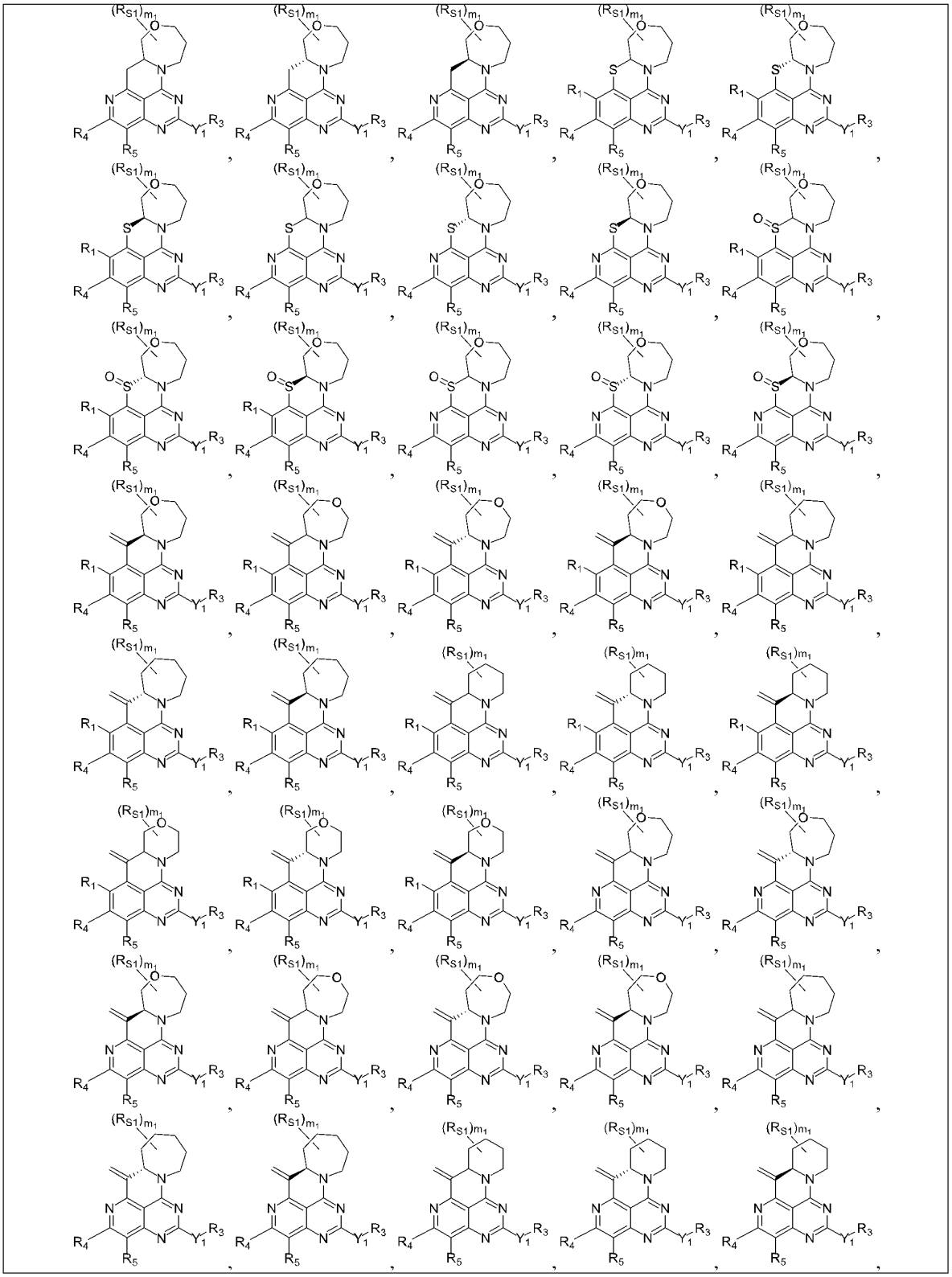


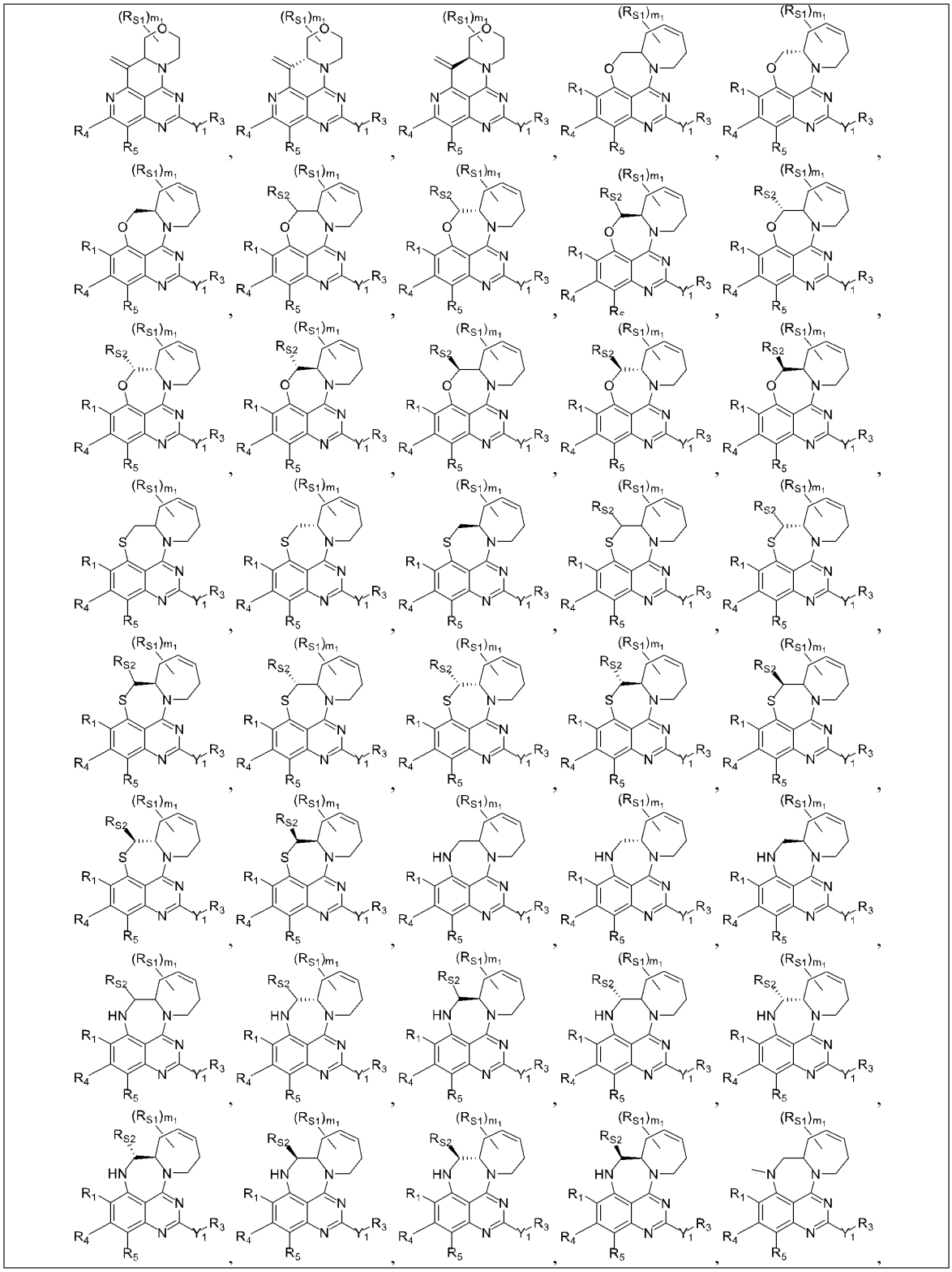


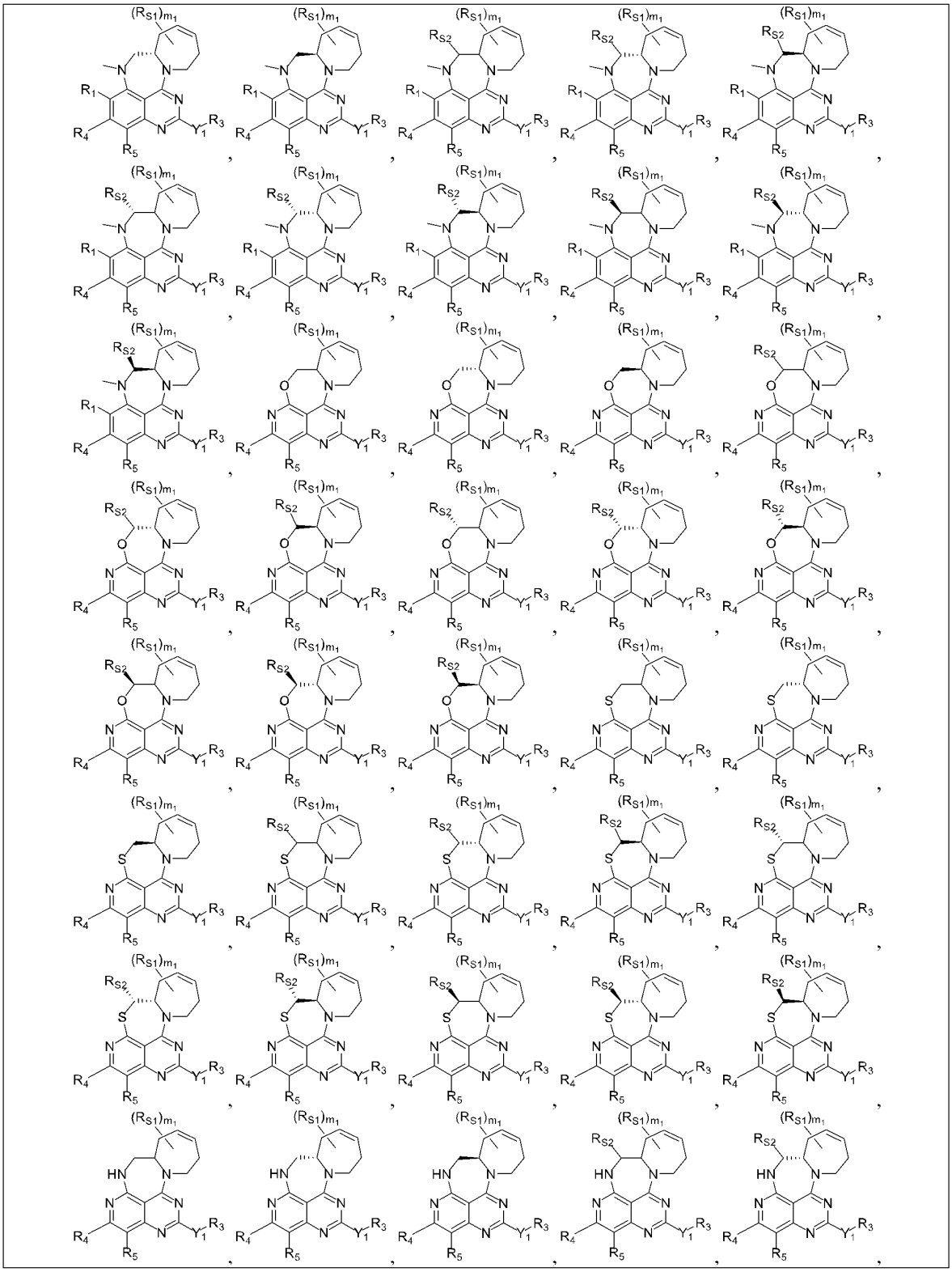


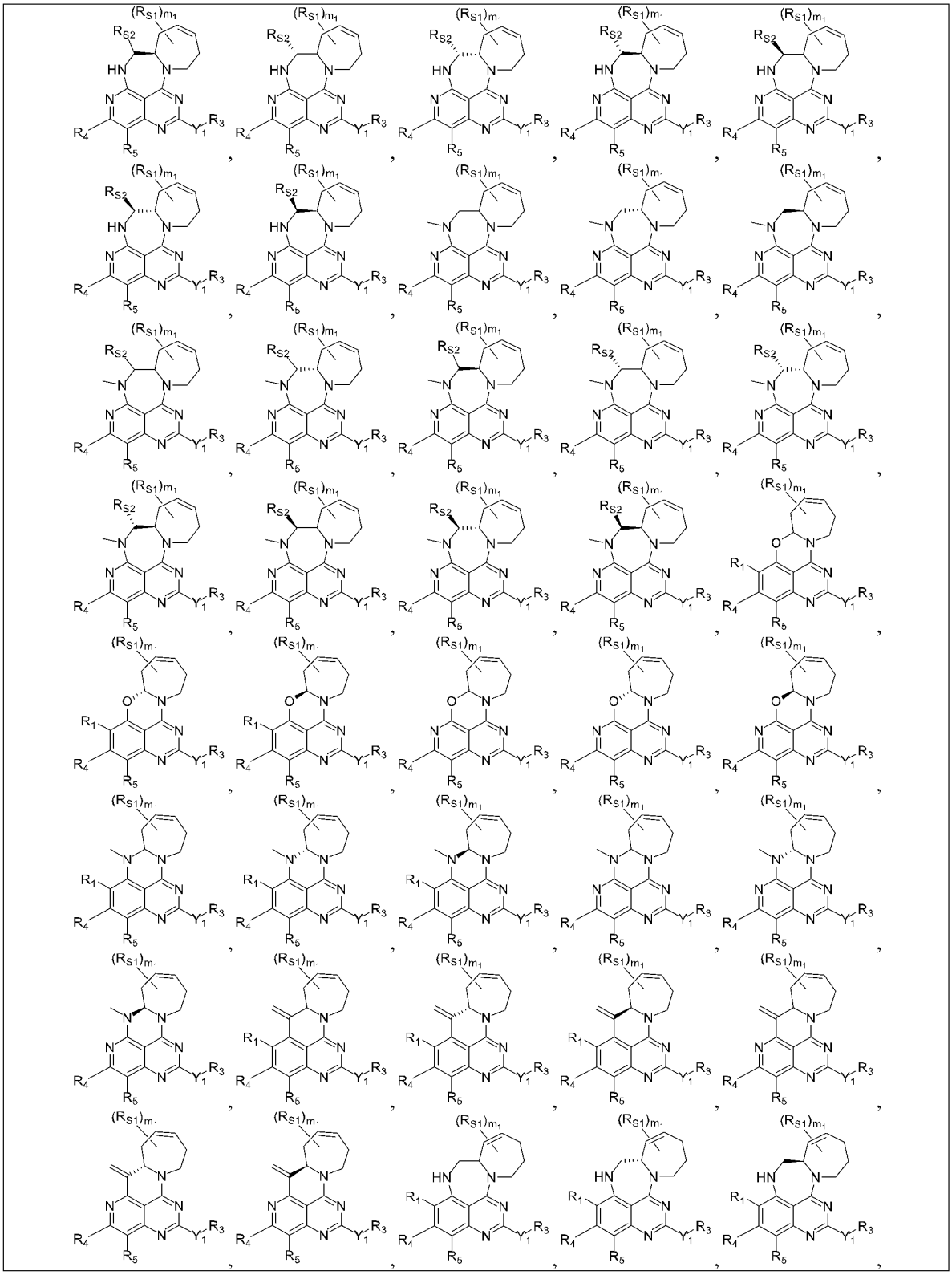


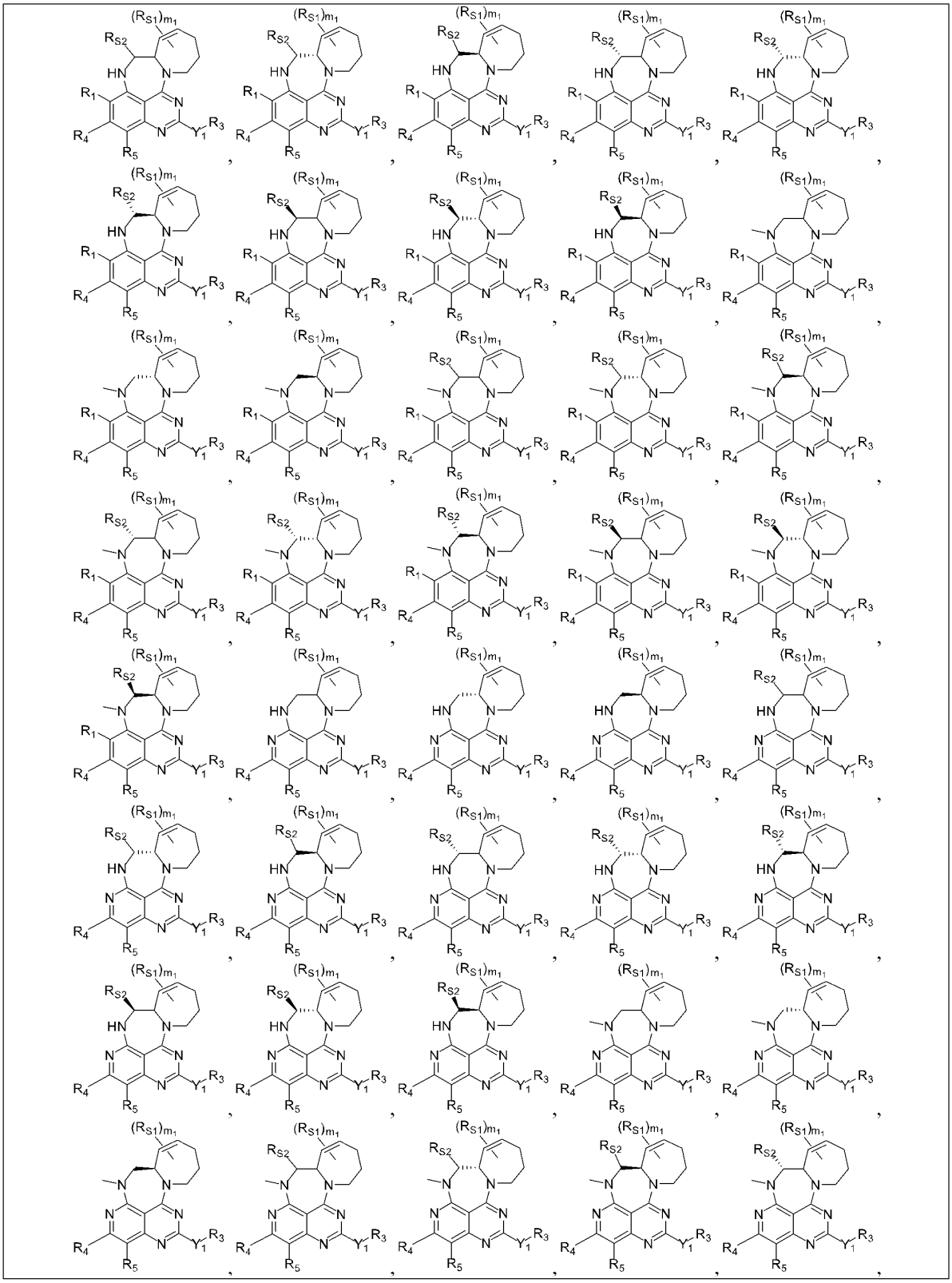


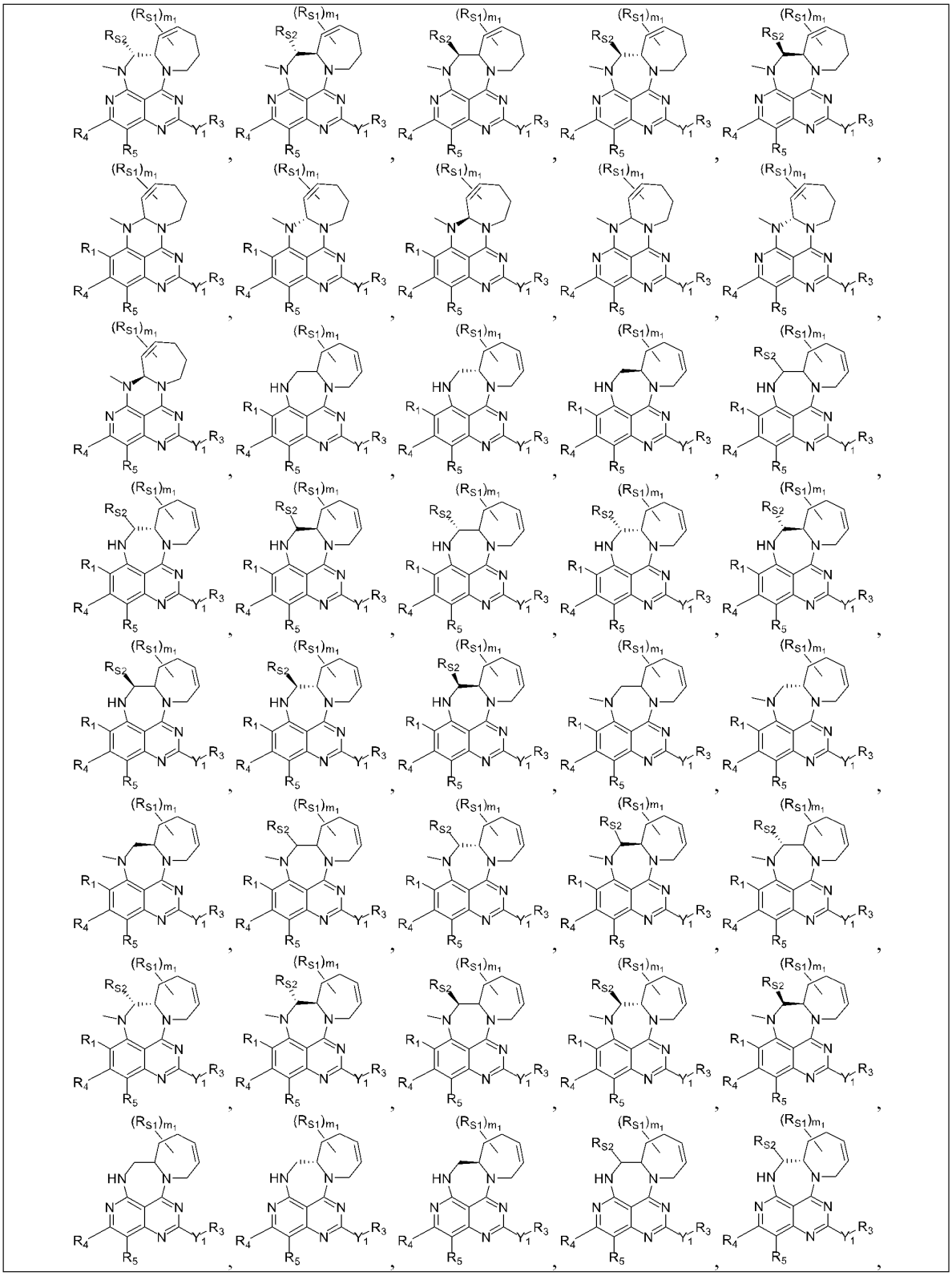


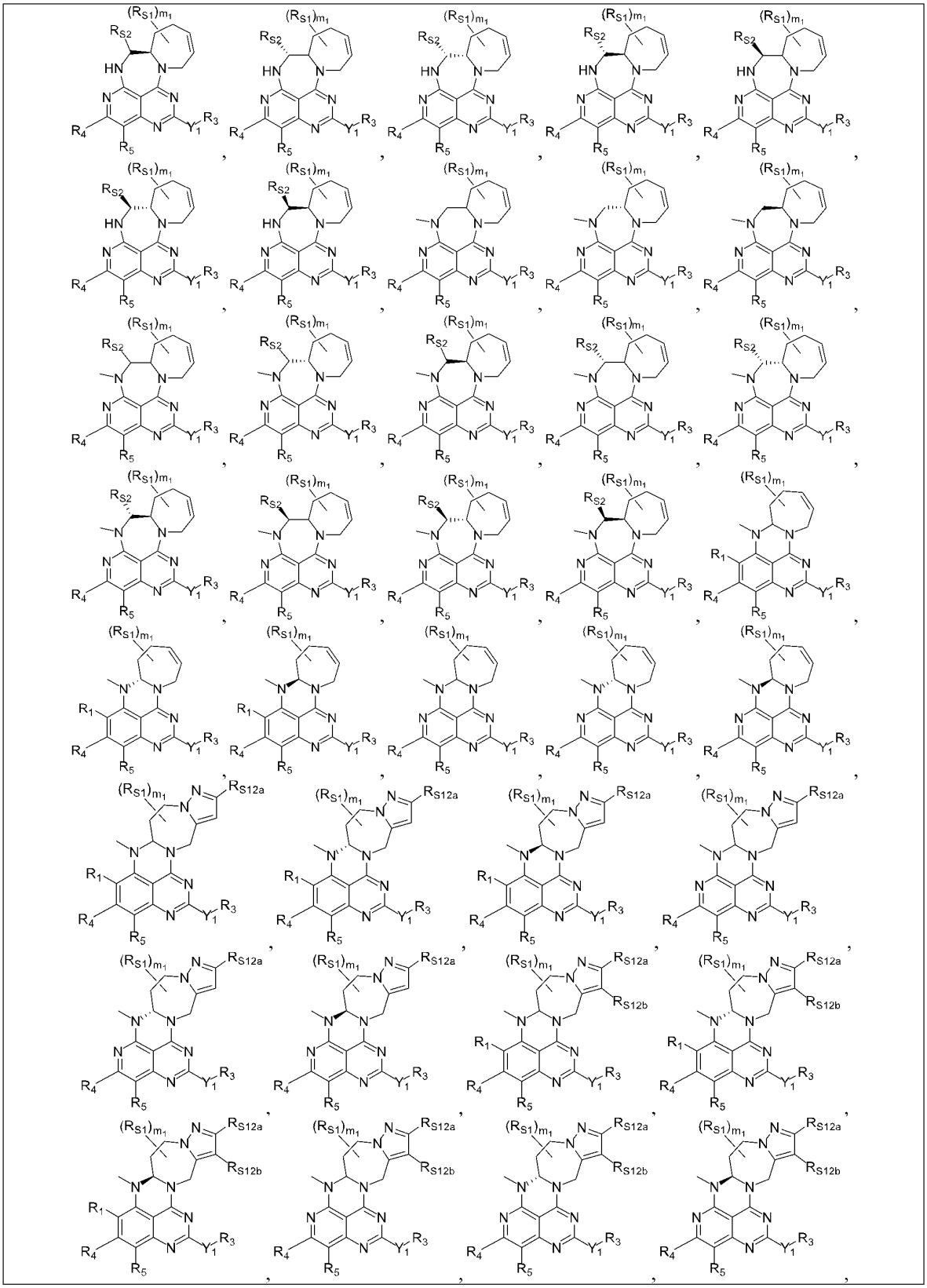


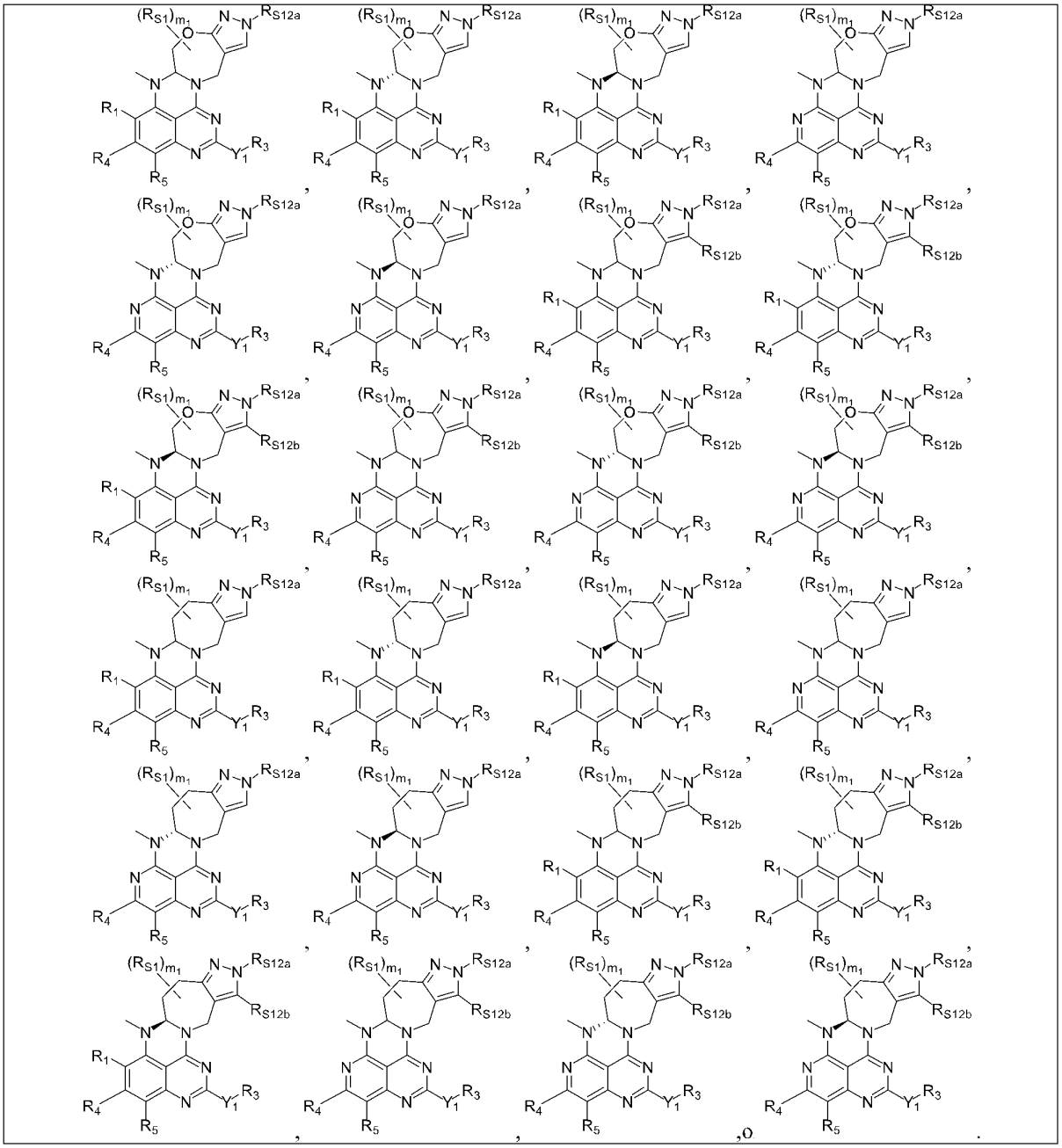












[19]. El compuesto de cualquiera de [1] a [18], en donde, $Y_1$ es O.

[20]. El compuesto de cualquiera de [1] a [19], en donde, cada uno de $R_{38}$ y $R_{39}$ es independientemente hidrógeno o deuterio.

[21]. El compuesto de cualquiera de [1] a [20], en donde, $n_5$ es 1.

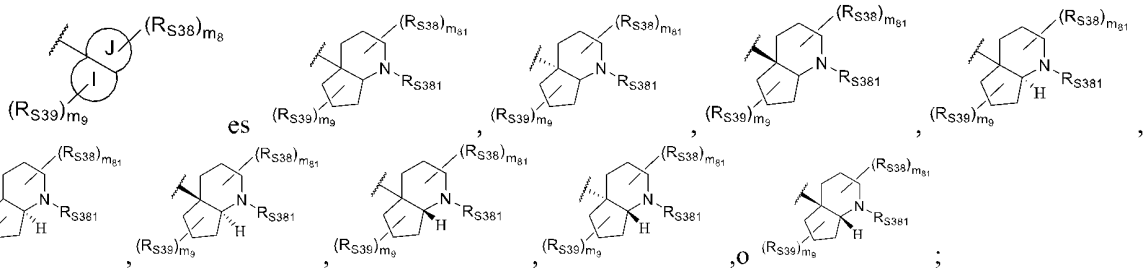
[22]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21], en donde,

El anillo I es un anillo cicloalquilo de 4 a 6 miembros.

[23]. El compuesto de cualquiera de [1] a [22], en donde:

El anillo J es un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S.

[24]. El compuesto de cualquiera de [1] a [23], en donde:

es 

En donde, $R_{S381}$ es hidrógeno o $R_{S38}$;

$m_{81}$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8.

[25]. El compuesto de cualquiera de [1] a [24], en donde:

$R_{S381}$ es hidrógeno, deuterio, -alquilo de $C_{1-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros, en donde, dicho -alquilo de $C_{1-6}$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$.

[26]. El compuesto de cualquiera de [1] a [25], en donde, $R_{S381}$ es hidrógeno, deuterio, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o ciclopropilo.

[27]. El compuesto de cualquiera de [1] a [26], en donde, $m_{81}$ es 0.

[28]. El compuesto de cualquiera de [1] a [27], en donde:

$m_9$ es 0, 1 o 2.

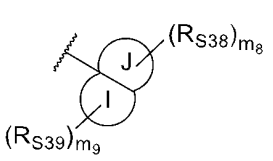
[29]. El compuesto de cualquiera de [1] a [28], en donde:

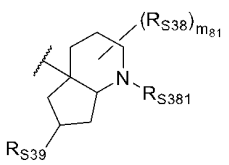
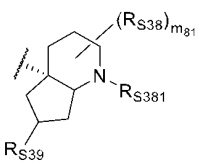
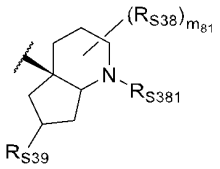
$m_9$ es 0.

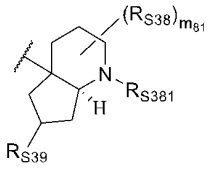
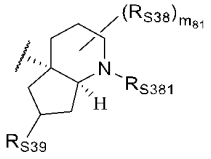
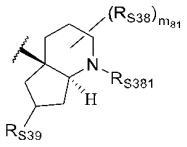
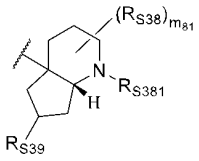
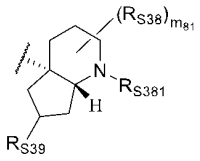
[30]. El compuesto de cualquiera de [1] a [29], en donde:

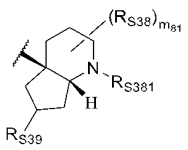
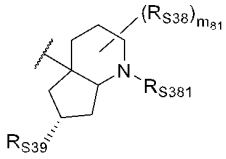
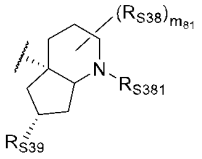
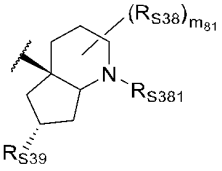
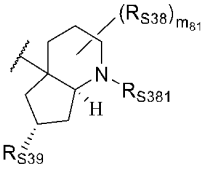
$m_9$ es 1.

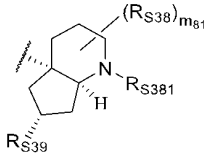
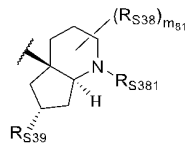
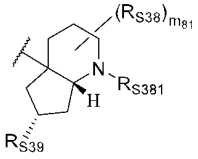
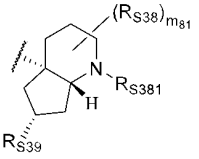
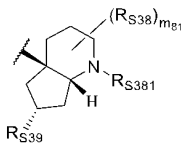
[31]. El compuesto de cualquiera de [1] a [30], en donde:

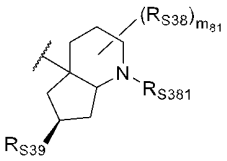
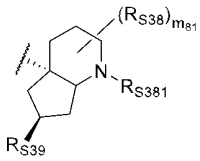
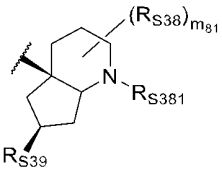
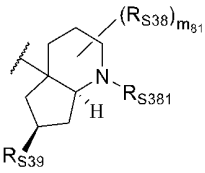
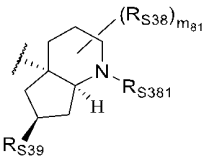


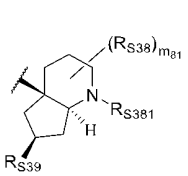
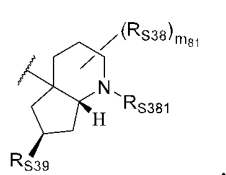
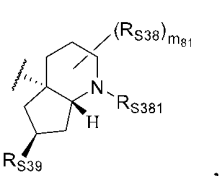
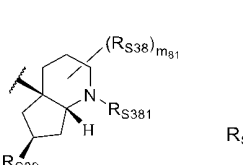
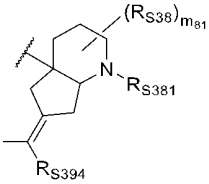
es  ,  ,  ,

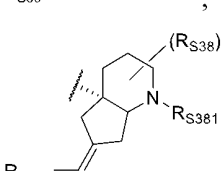
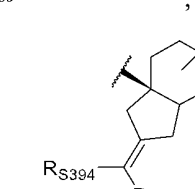
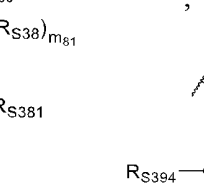
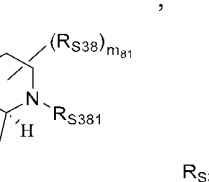
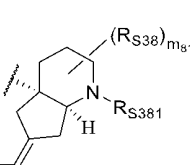
 ,  ,  ,  ,  ,

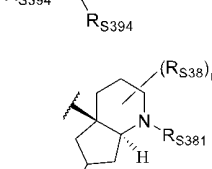
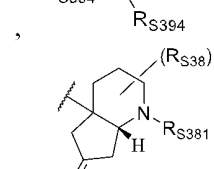
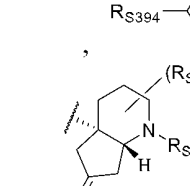
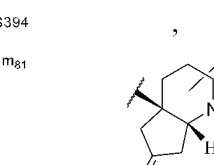
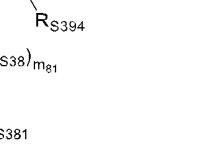
 ,  ,  ,  ,  ,

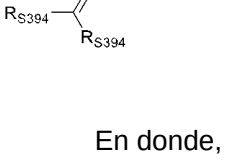
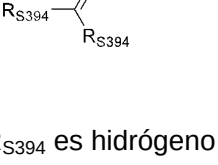
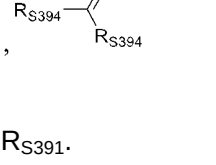
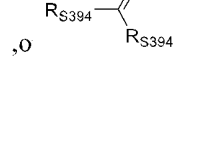
 ,  ,  ,  ,  ,

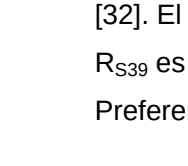
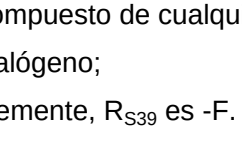
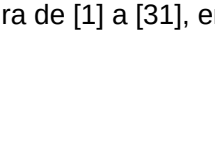
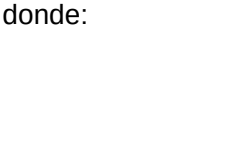
 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  , ,

 ,  ,  ,  , ,

, , , , ,

En donde, $R_{S394}$ es hidrógeno o $R_{S391}$.

[32]. El compuesto de cualquiera de [1] a [31], en donde:

$R_{S39}$ es halógeno;

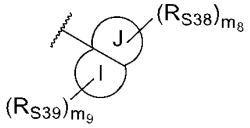
Preferentemente, $R_{S39}$ es -F.

[33]. El compuesto de cualquiera de [1] a [32], en donde:

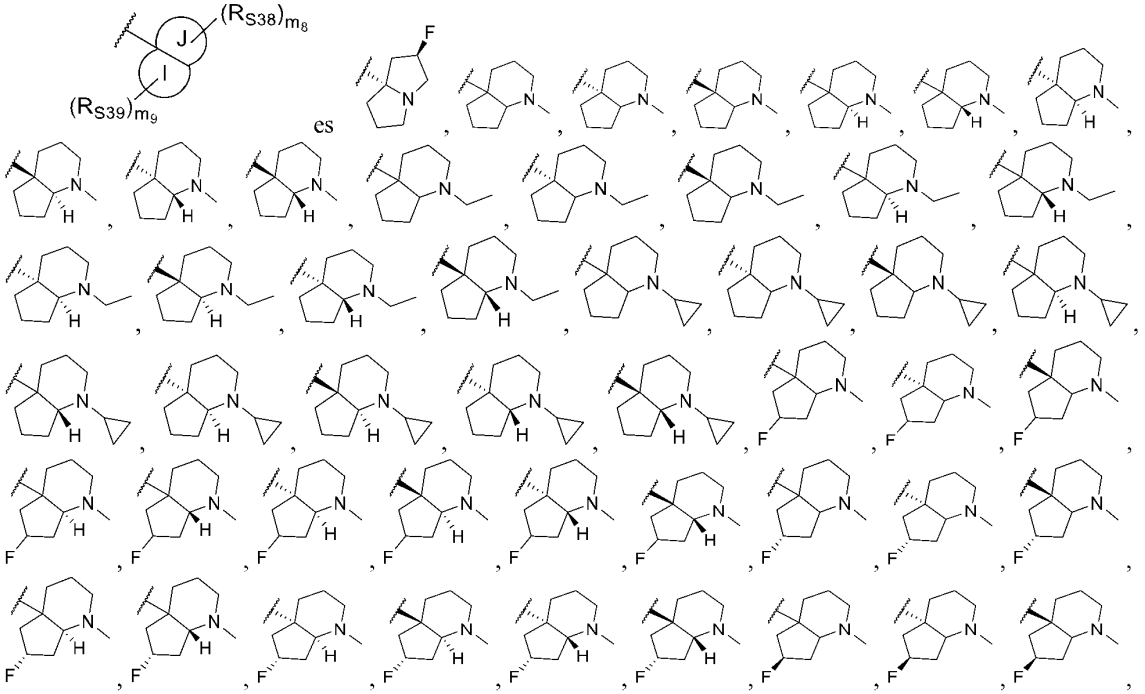
$R_{S391}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, o -alquilo de $C_{1-6}$; en donde, dicho -alquilo de $C_{1-6}$ está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, -$NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$;

Preferentemente, $R_{S391}$ es hidrógeno, deuterio, -F, o -$CH_3$.

[34]. El compuesto de cualquiera de [1] a [33], en donde:

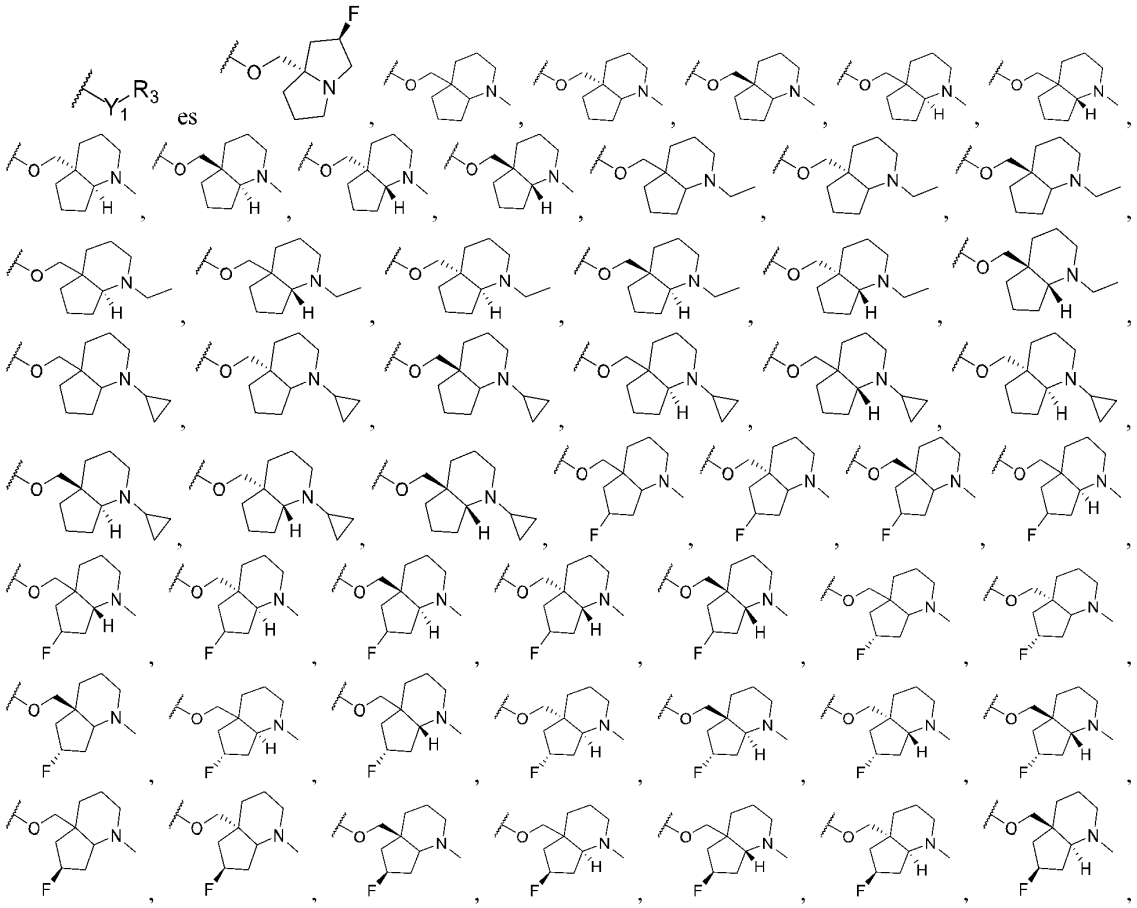


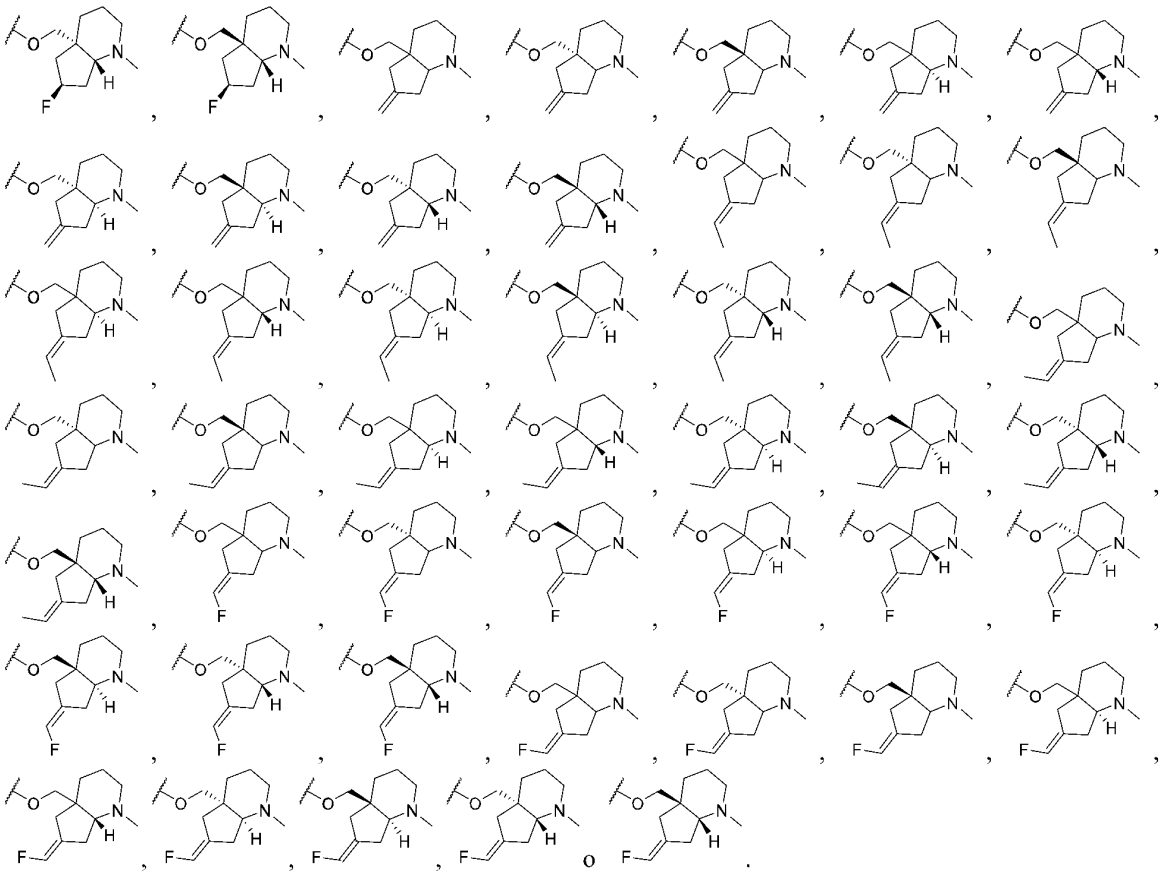

es





[35]. El compuesto de cualquiera de [1] a [34], en donde:





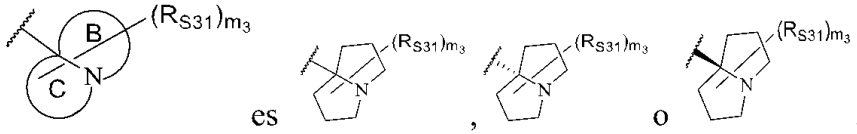
[36]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21], en donde:

El anillo B es un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene el átomo N fusionado.

[37]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21] y [36], en donde:

El anillo C es un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene el átomo N fusionado.

[38]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21] y [36] a [37], en donde:



[39]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21] y [36] a [38], en donde, $m_3$ es 0, 1, 2, 3, o 4.

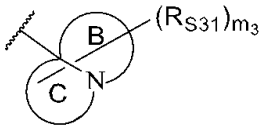
[40]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21] y [31] a [39], en donde, $R_{S31}$ es deuterio o -F;

Opcionalmente, dos $R_{S31}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual ambos están

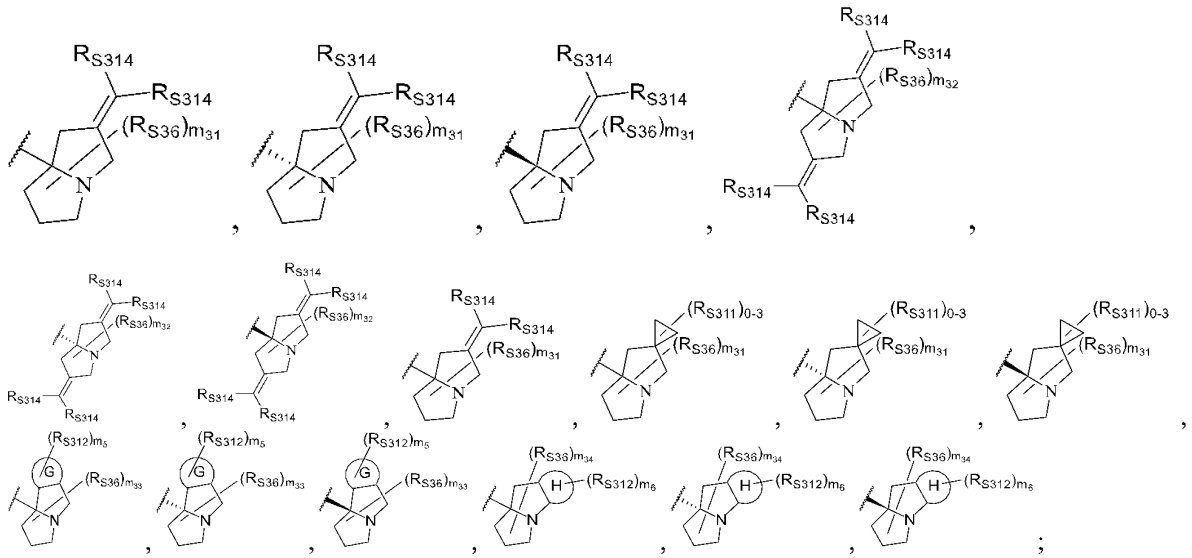
unidos forman  o ciclopropilo; en donde, dicho  o ciclopropilo está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 $R_{S311}$; o

Opcionalmente, dos $R_{S31}$ adyacentes, conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales están unidos respectivamente forman un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N o O, un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, en donde, cada uno de los anillos está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 $R_{S312}$.

[41]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21] y [36] a [40], en donde:



se selecciona a partir de



En donde,

El anillo G es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N o O, un anillo fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, o S;

El anillo H es un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N o O, un anillo fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, o S;

La definición de $R_{S36}$ es la misma como $R_{S31}$;

$R_{S314}$ es hidrógeno o $R_{S311}$;

$m_{31}$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

$m_{32}$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

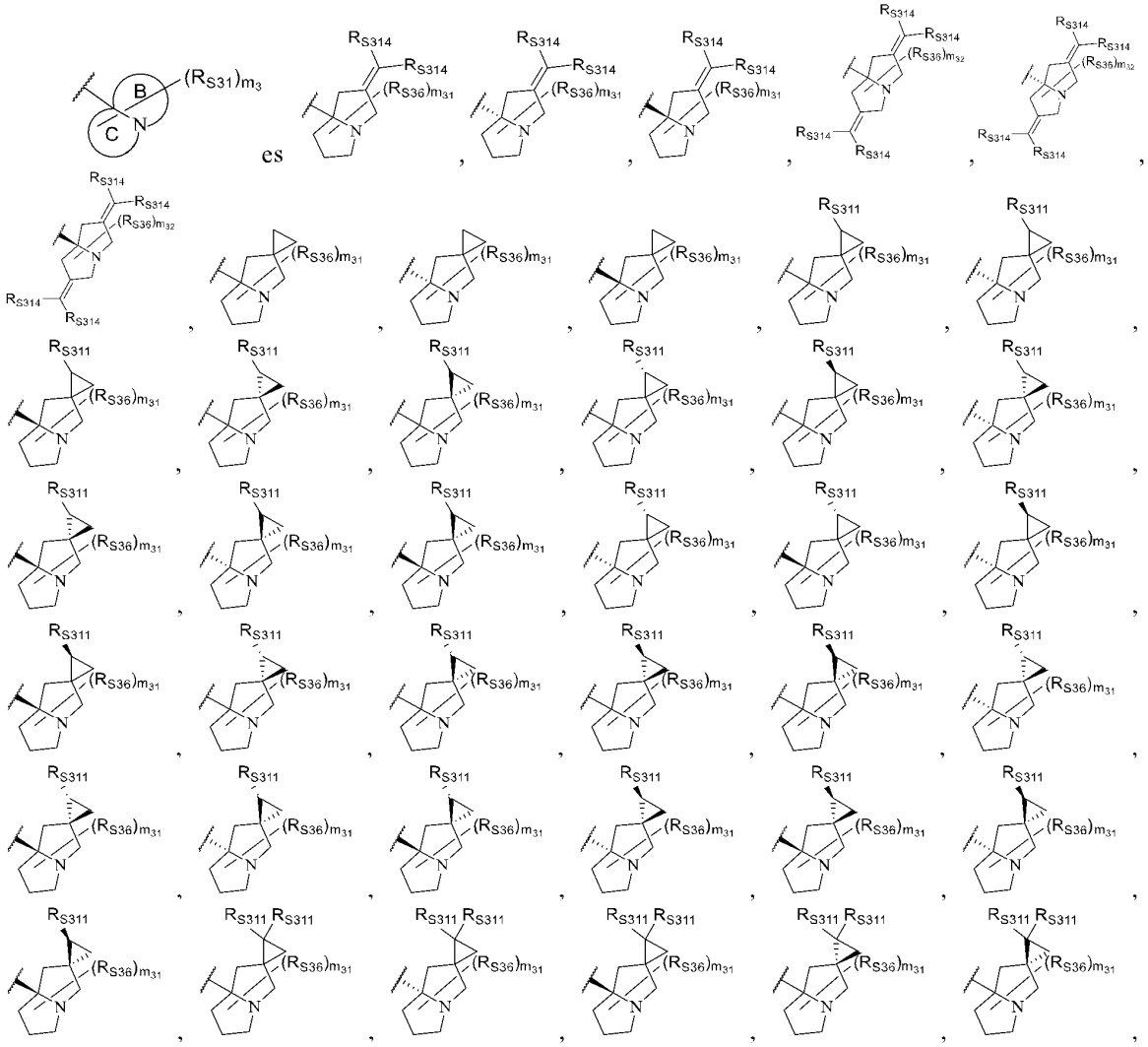
$m_{33}$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10;

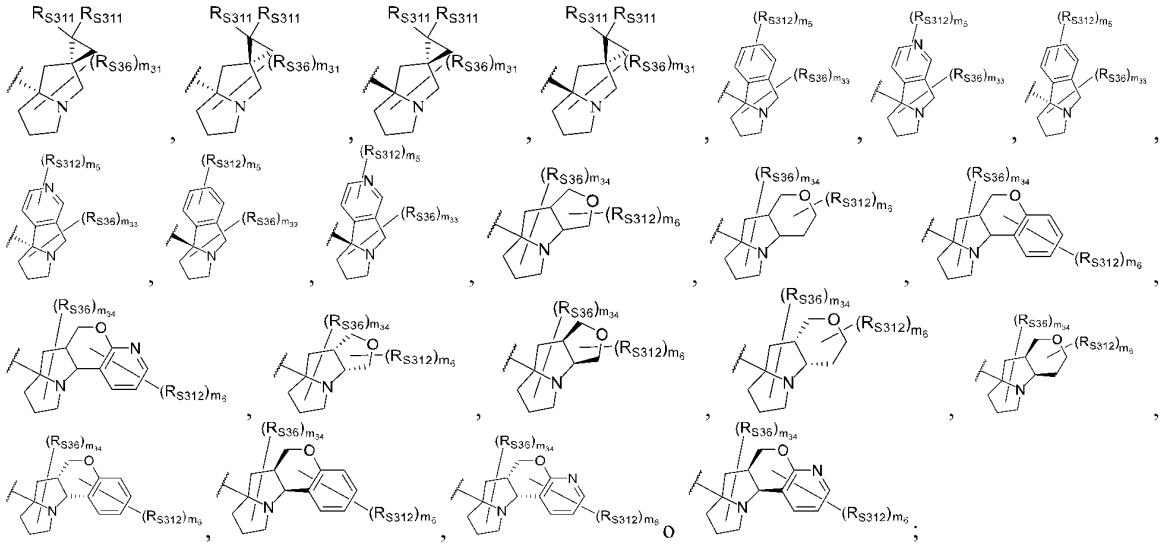
$m_{34}$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

$m_5$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

$m_6$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

[42]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21] y [36] a [41], en donde:





En donde,

$m_{31}$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

$m_{32}$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

$m_{33}$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10;

$m_{34}$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

$m_5$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

$m_6$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

[43]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21] y [36] a [42], en donde:

$R_{S311}$ es independientemente deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -OH, -O-alquilo de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$) o -N(alquilo de $C_{1-6})_2$; en donde, dicho -alquilo de $C_{1-6}$ está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$;

$R_{S312}$ es independientemente deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -OH, -O-alquilo de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$) o -N(alquilo de $C_{1-6})_2$; en donde, dicho -alquilo de $C_{1-6}$ está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$;

$R_{S314}$ es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, en donde, dicho -alquilo de $C_{1-6}$ está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$.

[44]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21] y [36] a [43], en donde:

$R_{S311}$ es independientemente deuterio, -F o $-OCH_3$;

$R_{S312}$ es independientemente deuterio, -F, $-OCH_3$, o $-CH_2OCH_3$;

$R_{S314}$ es independientemente hidrógeno, deuterio, -F, $-CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$.

[45]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21] y [36] a [44], en donde:

$R_{S36}$ es deuterio o -F.

[46]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21] y [36] a [45], en donde:

$m_{31}$ es 0 o 1;

$m_{32}$ es 0 o 1;

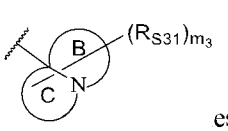
$m_{33}$ es 0 o 1;

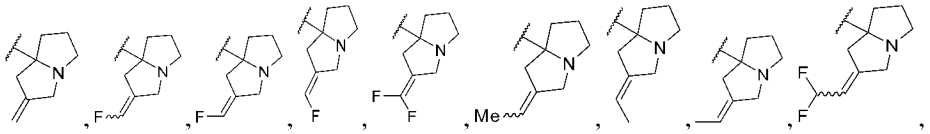
$m_{34}$ es 0 o 1;

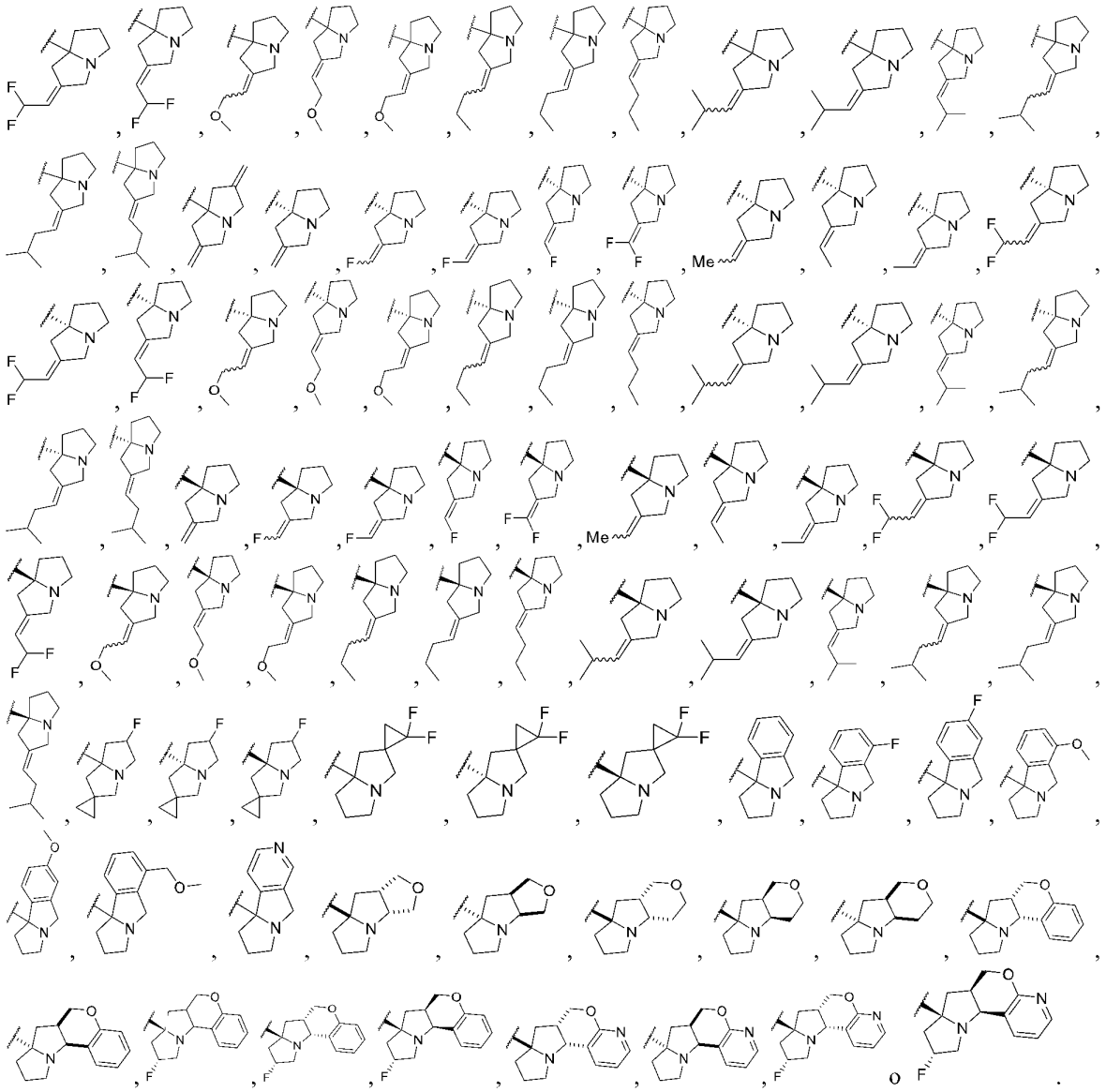
$m_5$ es 0 o 1;

$m_6$ es 0 o 1.

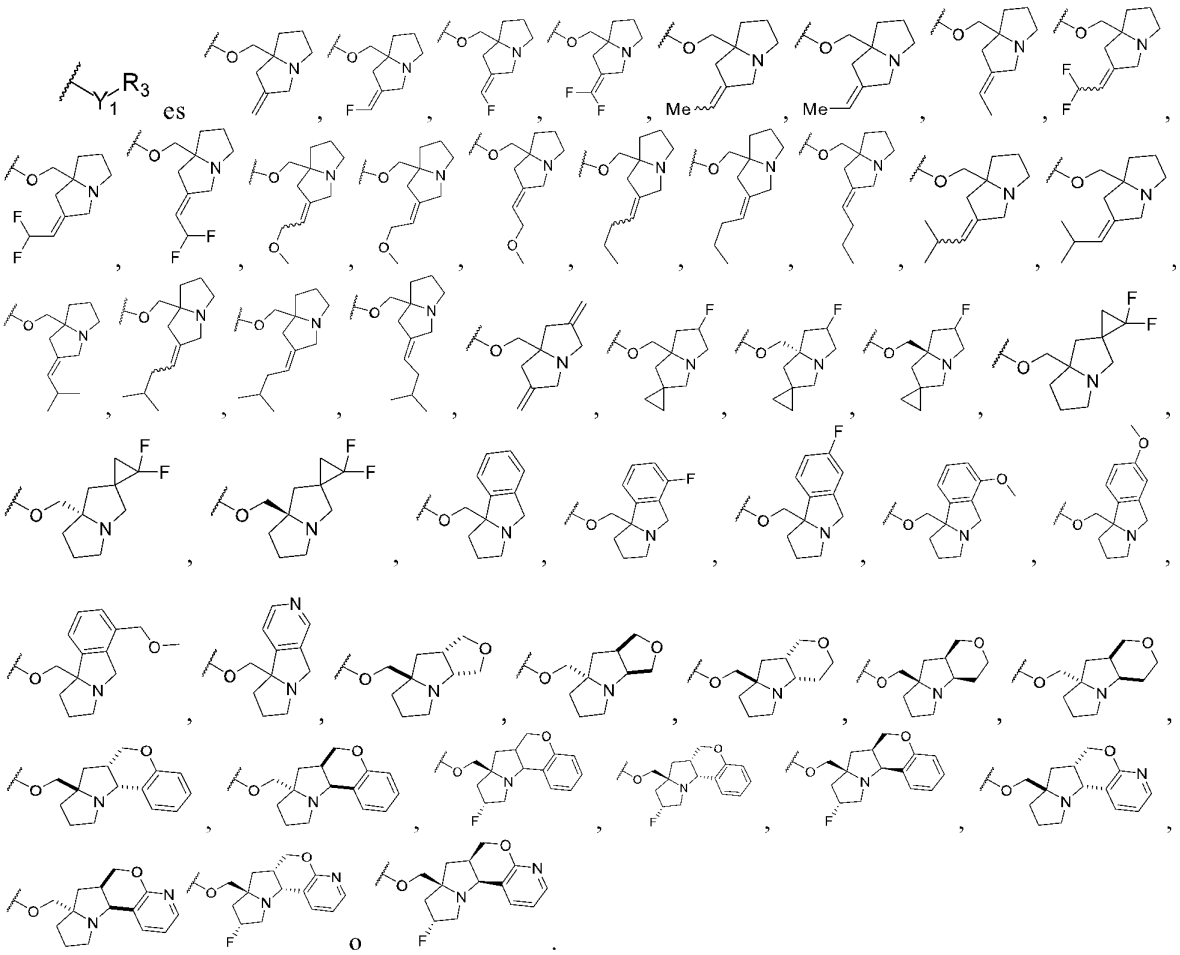
[47]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21] y [36] a [46], en donde:




es 



[48]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21] y [36] a [47], en donde:



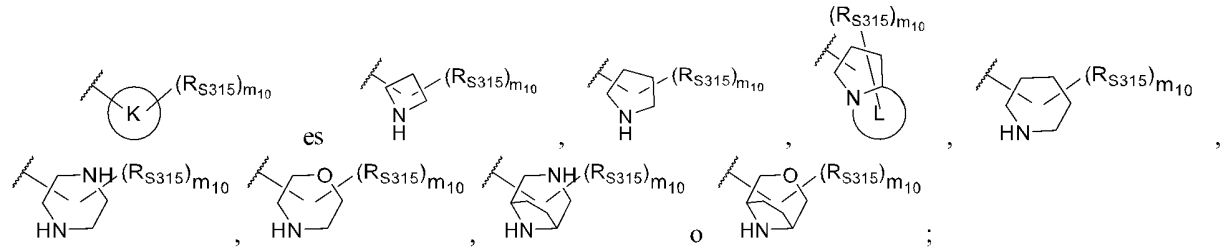
[49]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21], en donde, cada uno de $R_{310}$ y $R_{311}$ es independientemente hidrógeno o deuterio.

[50]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21], o [49], en donde, $n_6$ es 1 o 2.

[51]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21], [49] o [50], en donde:

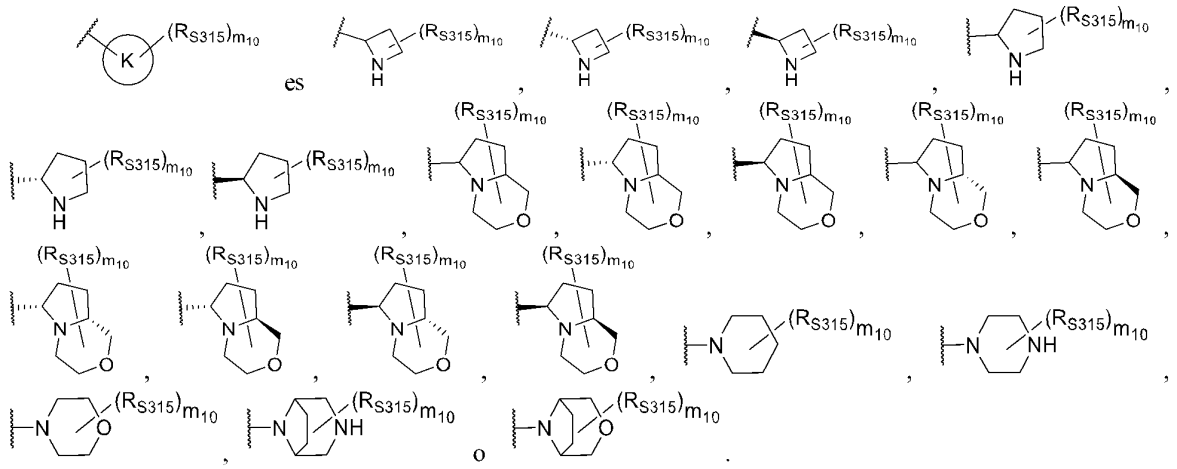
El anillo K es un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N o O.

[52]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21], [49] a [51], en donde:



En donde, el anillo L es un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros adicionales de forma opcional que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N o O.

[53]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21], [49] a [52], en donde:



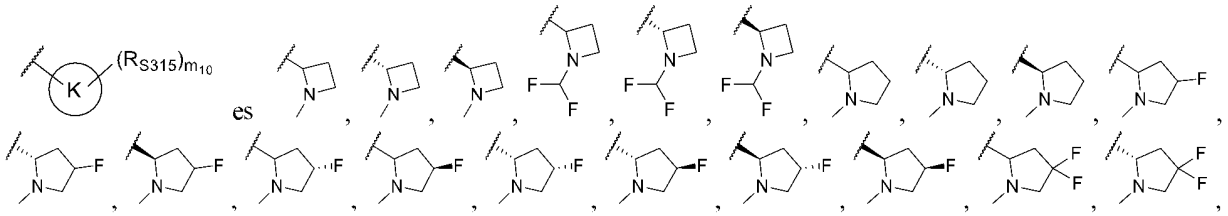
[54]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21], [49] a [53], en donde:

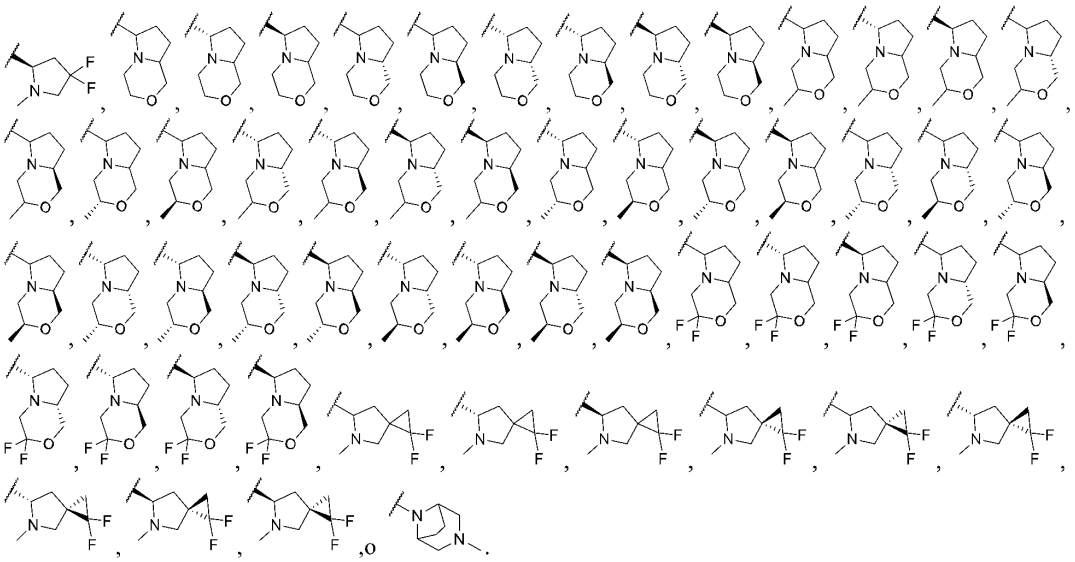
$R_{S315}$ es independientemente deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -OH, -O-alquilo de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$) o -N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$; en donde, dicho -alquilo de $C_{1-6}$ está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-6}$), -N(alquilo de $C_{1-6}$)$_2$, -OH o -O-alquilo de $C_{1-6}$.

[55]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21], [49] a [54], en donde, $R_{S315}$ es independientemente -F o $-CH_3$.

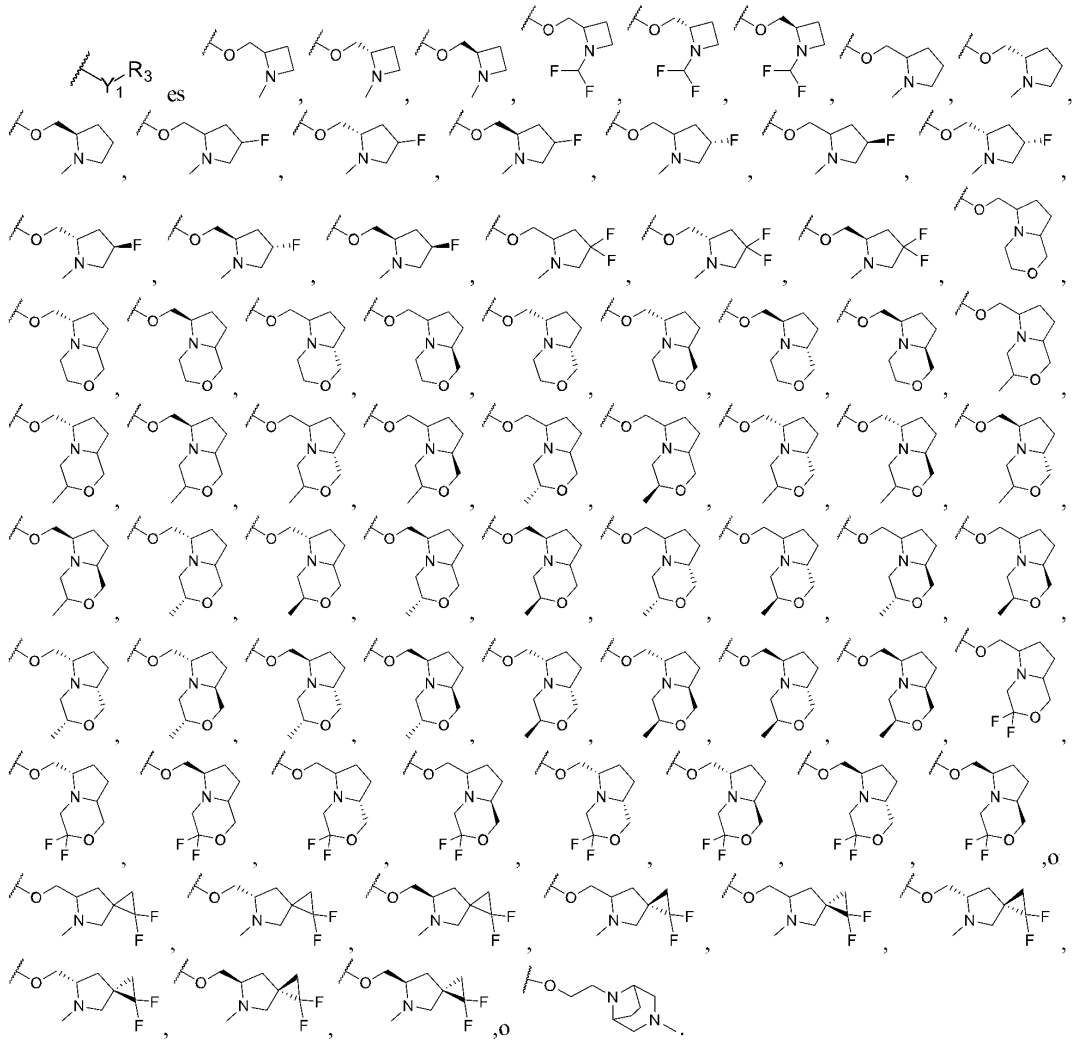
[56]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21], [49] a [55], en donde, $m_{10}$ es 0, 1, 2, o 3.

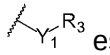
[57]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21], [49] a [56], en donde:

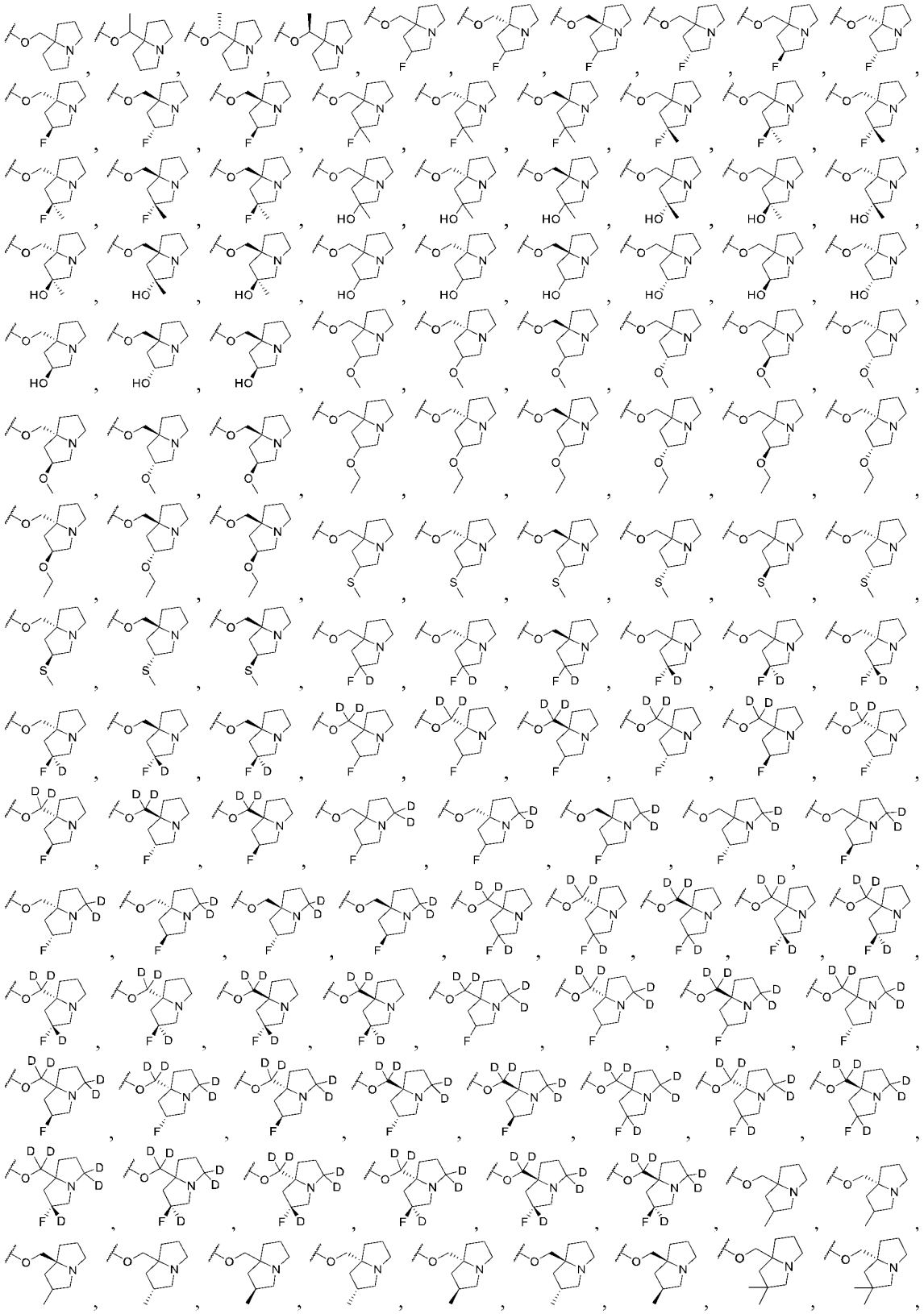


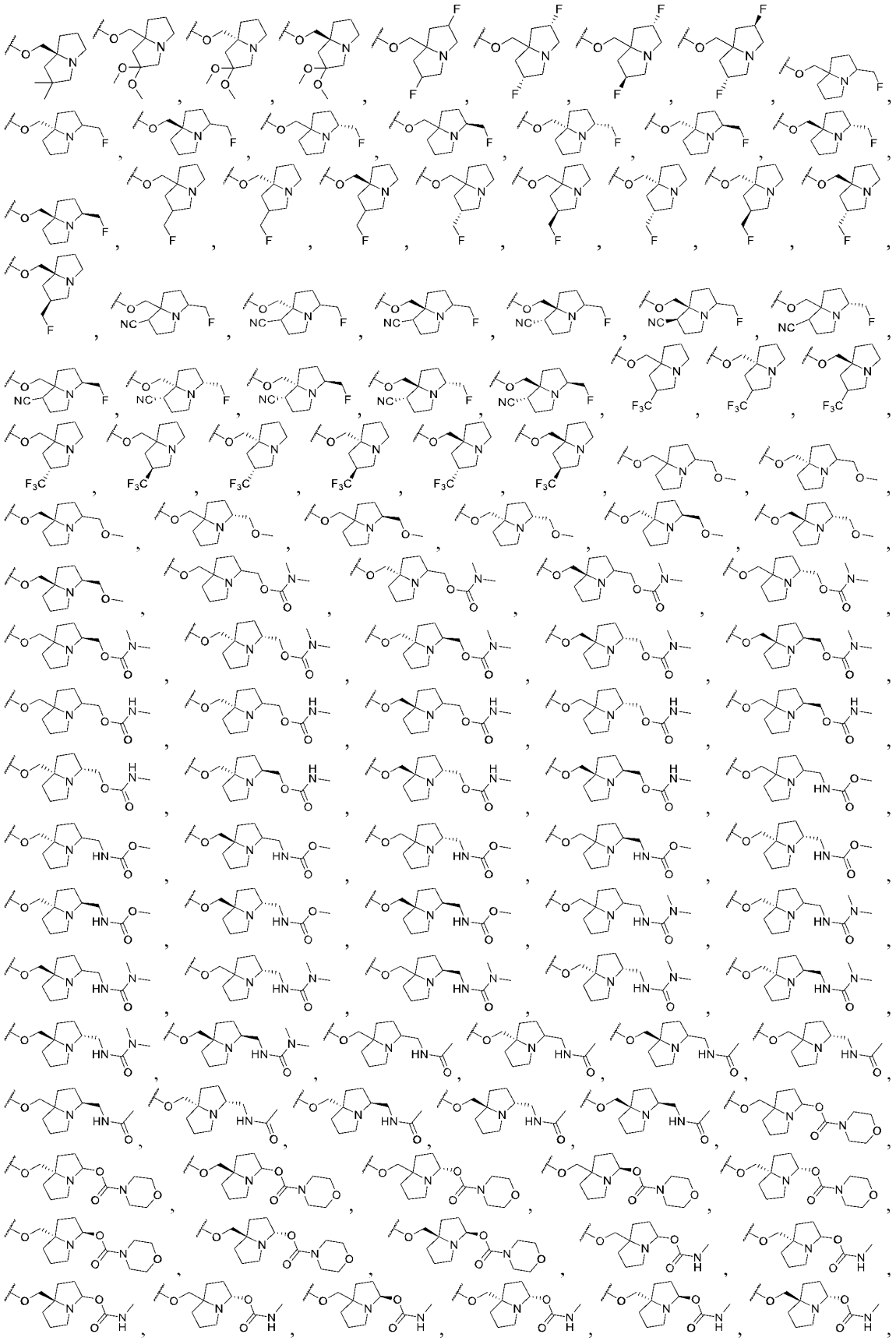


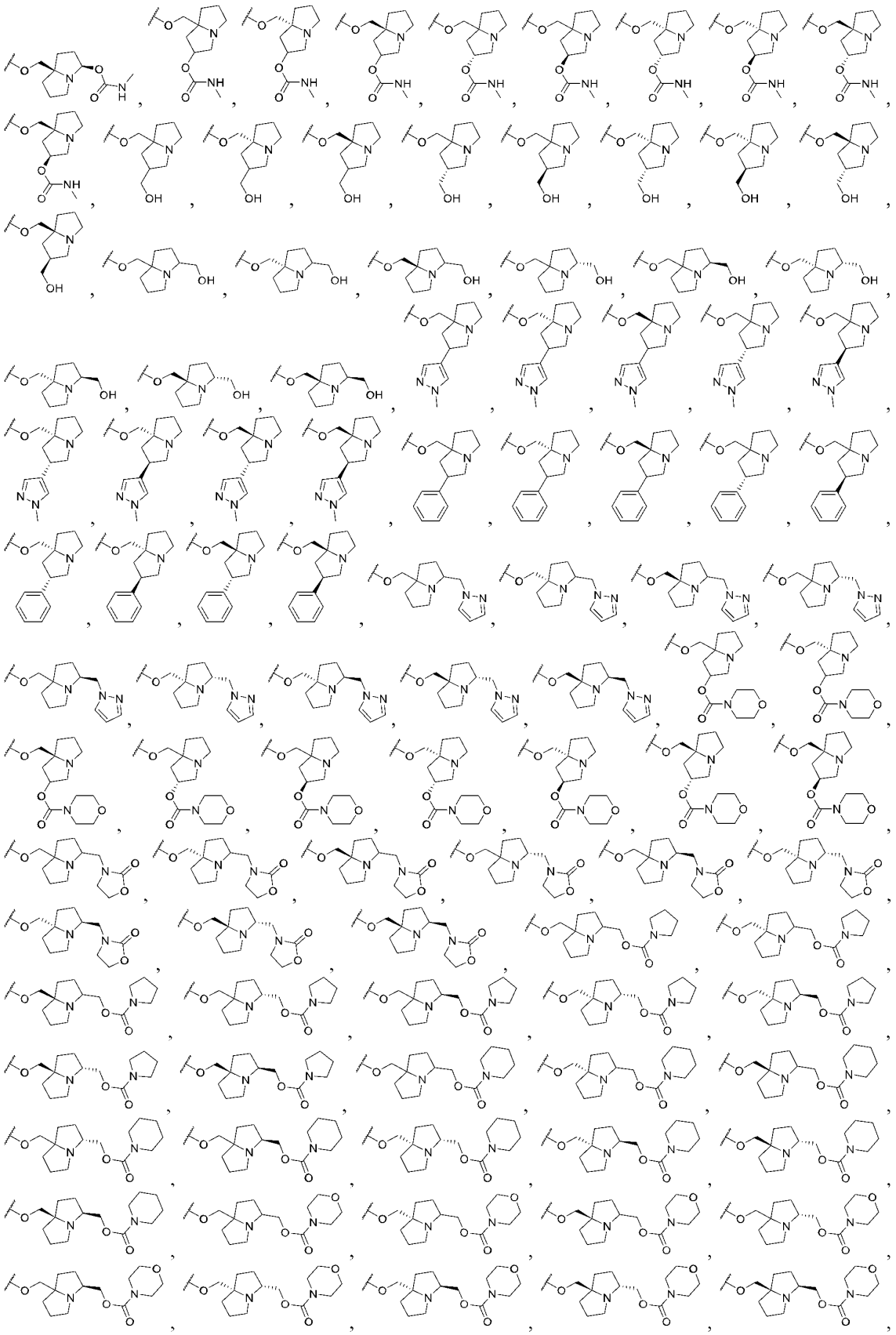
[58]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21], [49] a [57], en donde:

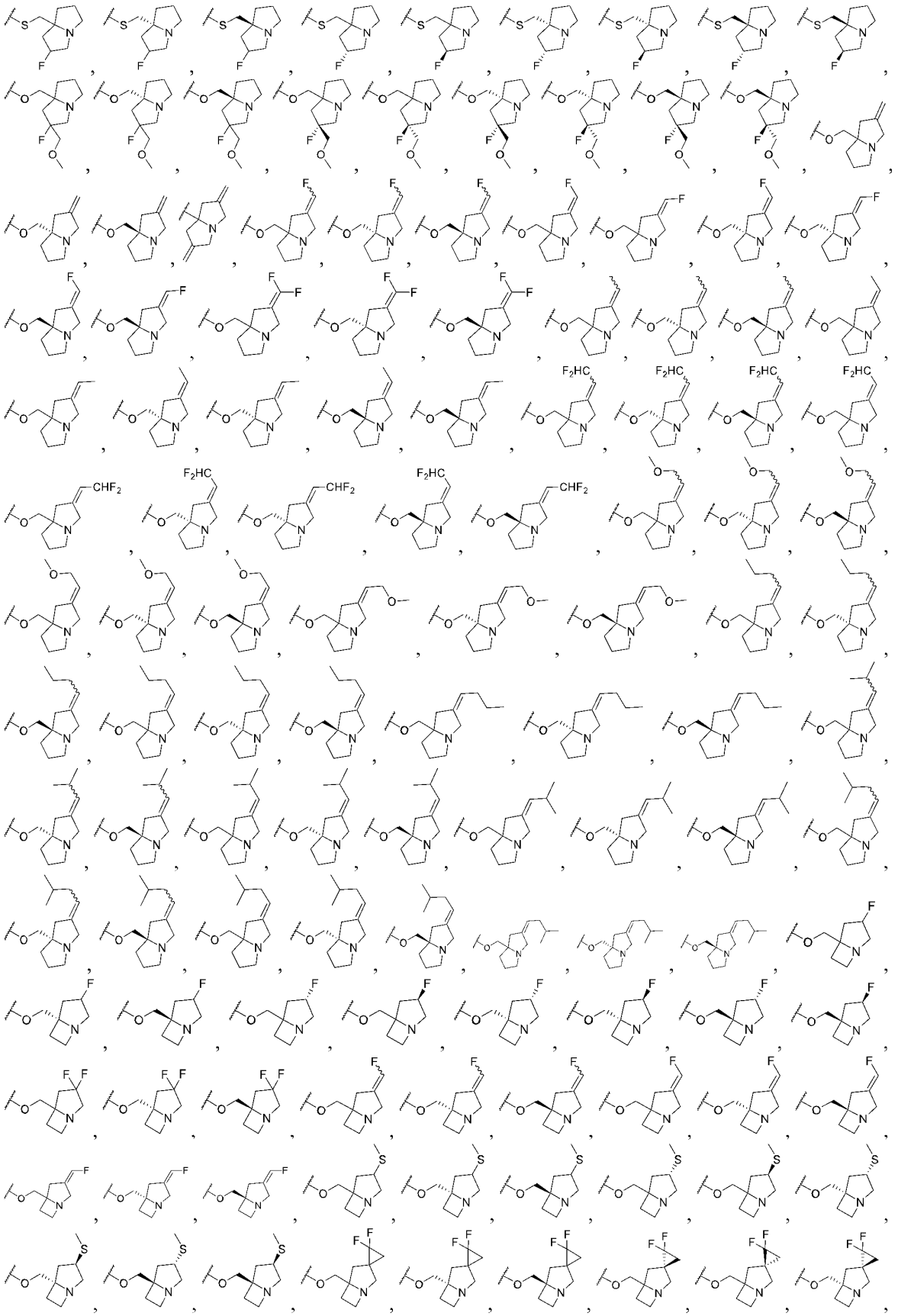


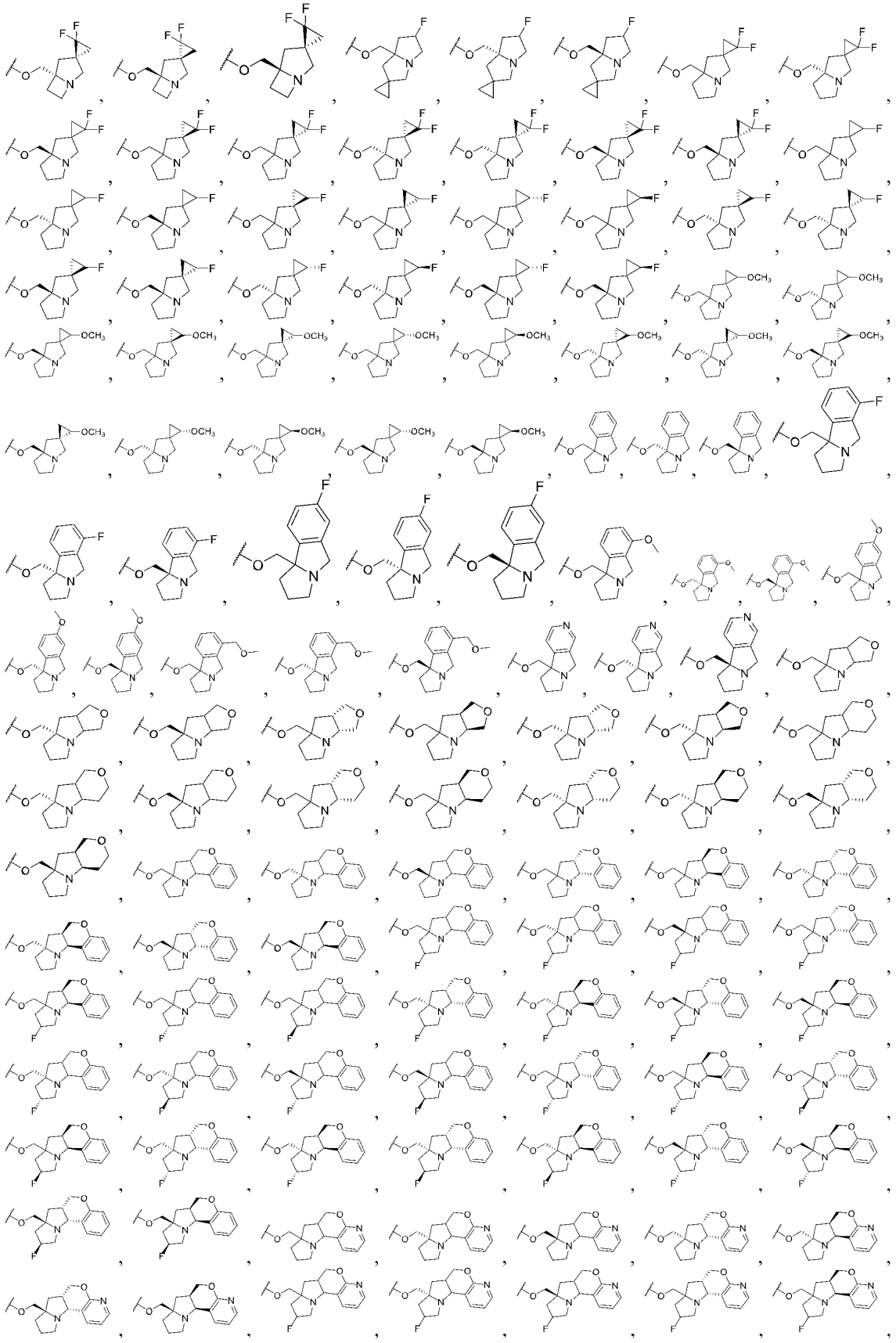
[59]. El compuesto de cualquiera de [1] a [21], en donde,  es:

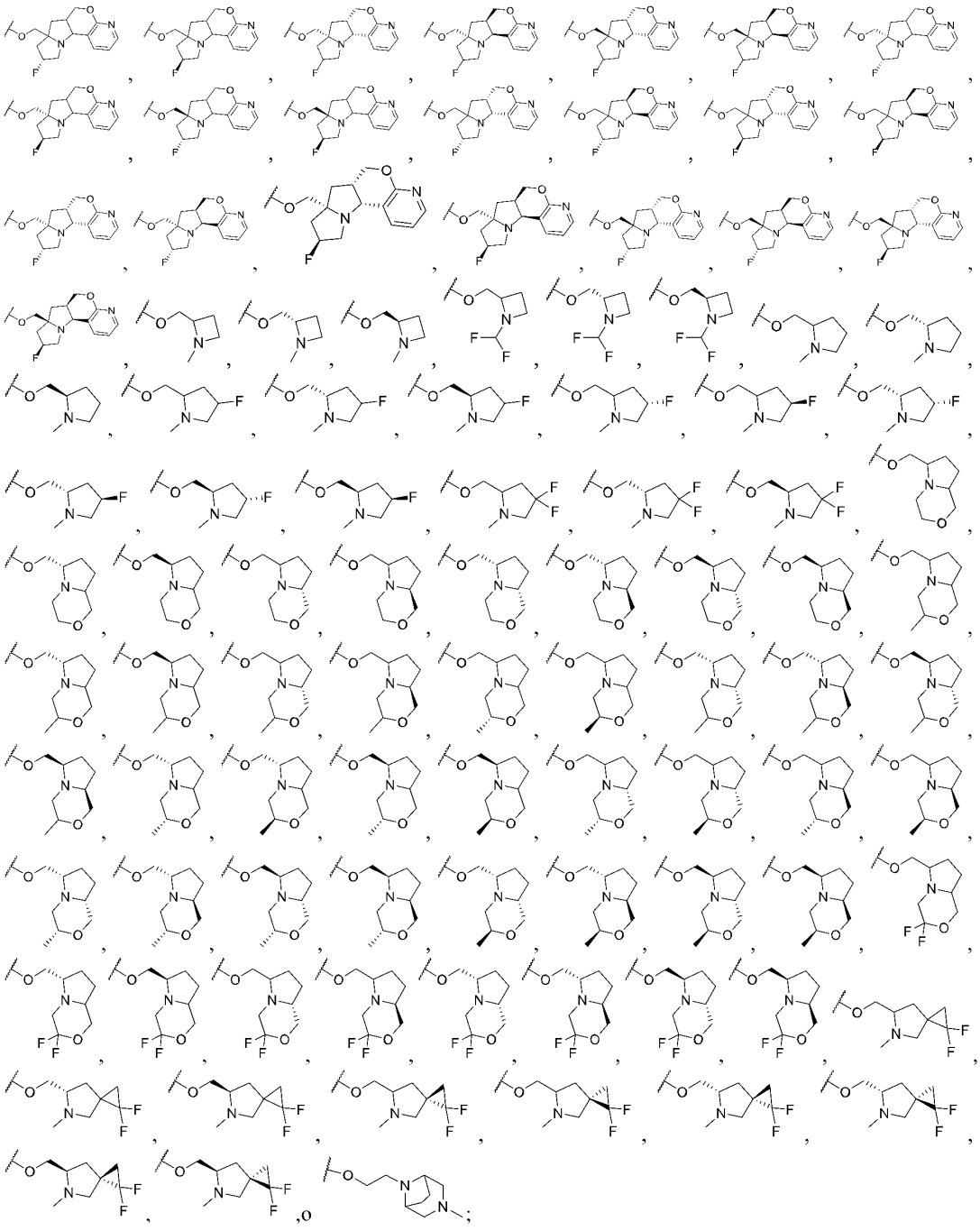




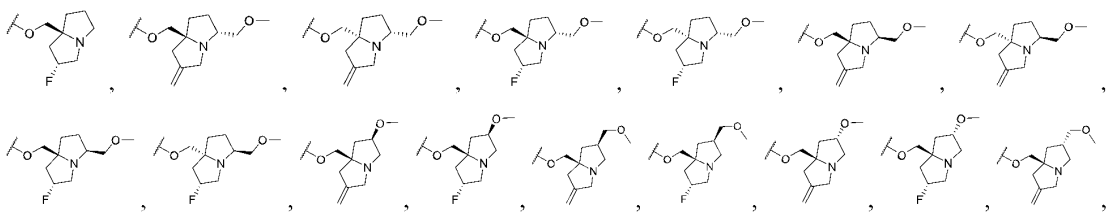


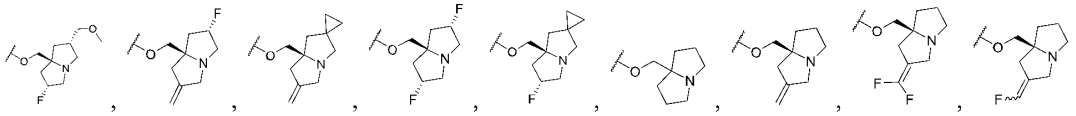


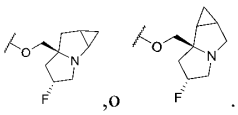


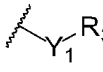


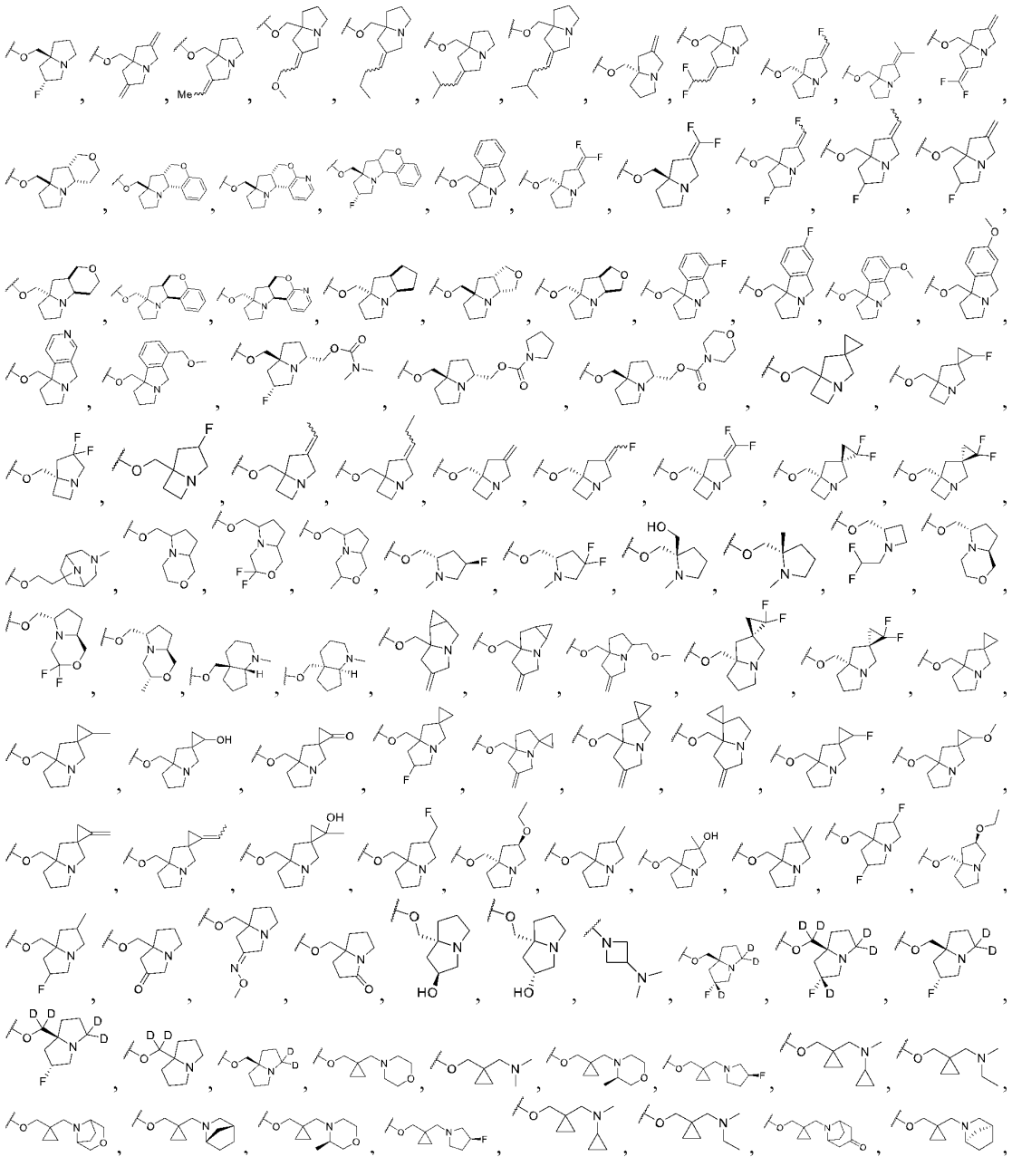
En algunas modalidades,  es:

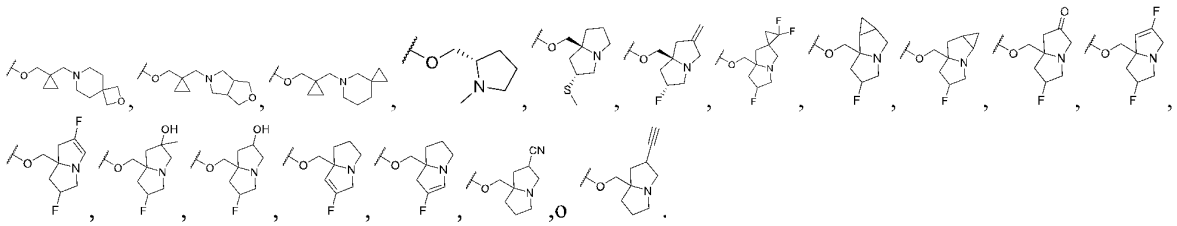


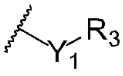


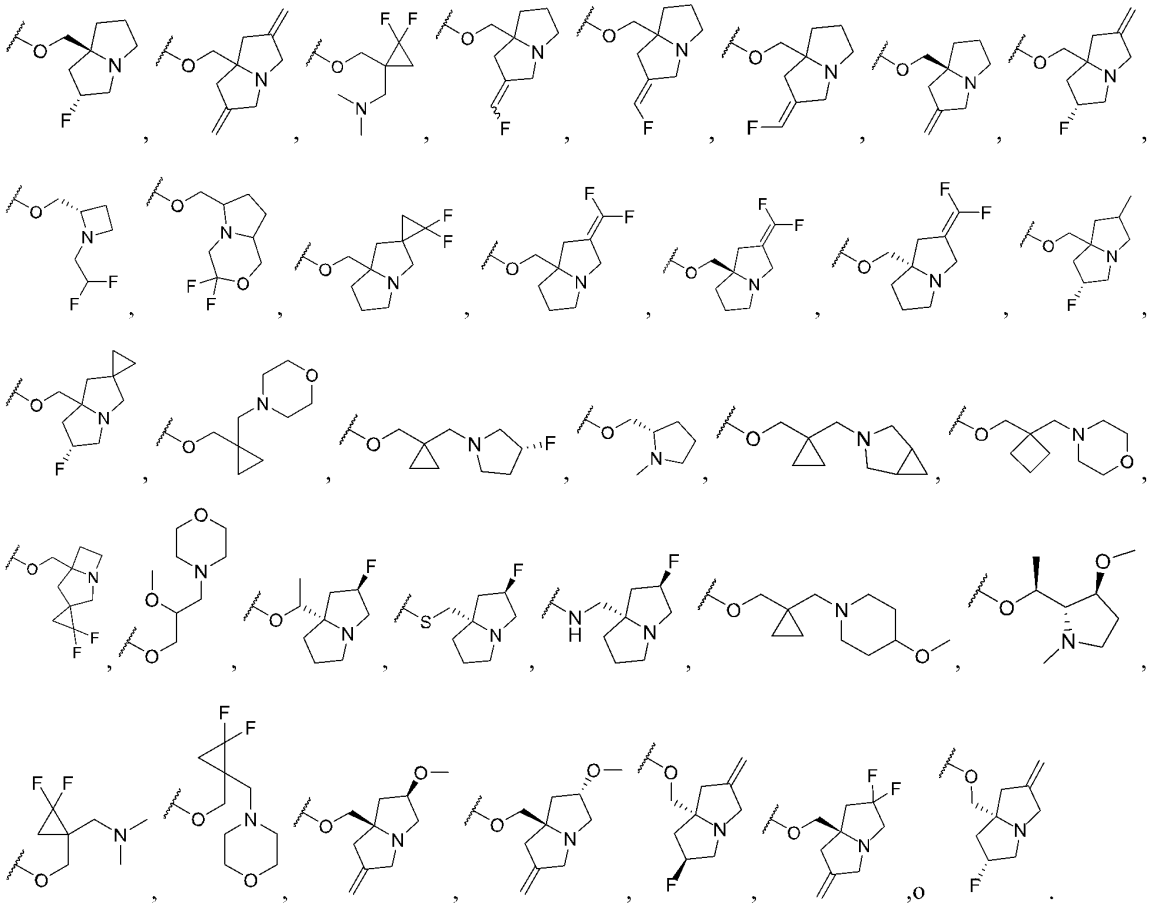


En algunas modalidades,  es:



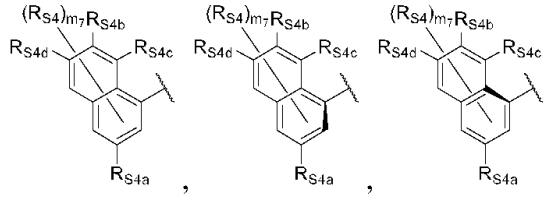
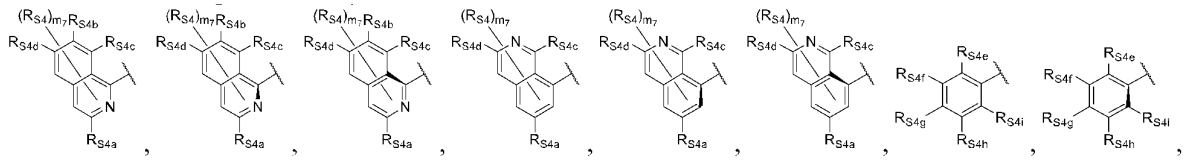
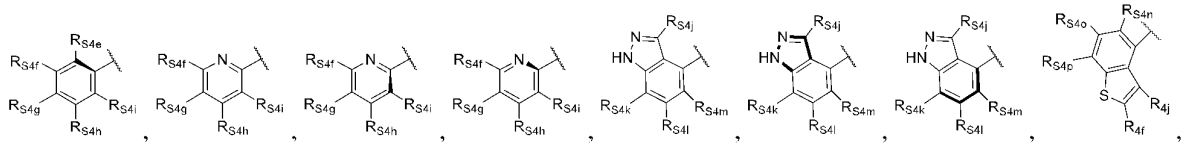
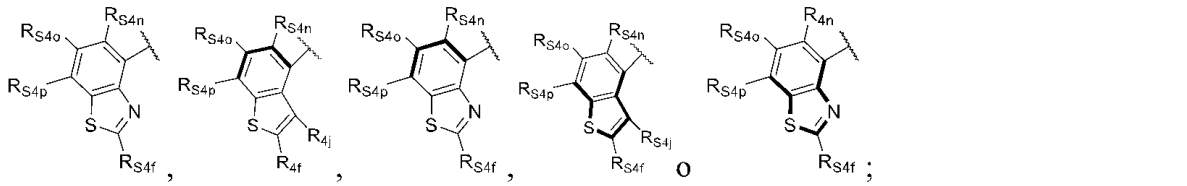


En algunas modalidades,  es:



[60]. El compuesto de cualquiera de [1] a [59], en donde, $R_4$ es fenilo, piridilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotiafenilo o benzotiozolilo, dicho fenilo, piridilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotiafenilo o benzotiozolilo está insustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 $R_{S4}$.

[61]. El compuesto de cualquiera de [1] a [60], en donde, $R_4$ es


,

,

,

o

;

$m_7$ es 0, 1, 2, o 3;

$R_{S4a}$ es -OH o $-NH_2$;

$R_{S4b}$ es hidrógeno, deuterio, o halógeno;

$R_{S4c}$ es hidrógeno, deuterio, -alquilo de $C_{1-3}$, -alquenilo de $C_{2-3}$ o -alquinilo de $C_{2-3}$;

$R_{S4d}$ es hidrógeno, deuterio o halógeno;

$R_{S4e}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-3}$ o haloalquilo de $C_{1-3}$;

$R_{S4f}$ es -OH o $-NH_2$;

$R_{S4g}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-3}$ o haloalquilo de $C_{1-3}$;

$R_{S4h}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-3}$ o haloalquilo de $C_{1-3}$;

$R_{S4i}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-3}$ o haloalquilo de $C_{1-3}$;

$R_{S4j}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -alquilo de $C_{1-3}$, haloalquilo de $C_{1-3}$ o -Ohaloalquilo de $C_{1-3}$;

$R_{S4k}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -alquilo de $C_{1-3}$, haloalquilo de $C_{1-3}$ o -Ohaloalquilo de $C_{1-3}$;

$R_{S4l}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -alquilo de $C_{1-3}$, haloalquilo de $C_{1-3}$ o -Ohaloalquilo de $C_{1-3}$;

$R_{S4m}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -alquilo de $C_{1-3}$, haloalquilo de $C_{1-3}$ o -Ohaloalquilo de $C_{1-3}$;

$R_{S4n}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-3}$ o haloalquilo de $C_{1-3}$;

$R_{S4o}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-3}$ o haloalquilo de $C_{1-3}$;

$R_{S4p}$ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-3}$ o haloalquilo de $C_{1-3}$.

[62]. El compuesto de [61], en donde:

$m_7$ es 0;

$R_{S4a}$ es -OH o $-NH_2$;

$R_{S4b}$ es -F;

$R_{S4c}$ es etilo, etenilo o etinilo;

$R_{S4d}$ es hidrógeno, o -F;

$R_{S4e}$ es -F;

$R_{S4f}$ es $-NH_2$;

$R_{S4g}$ es hidrógeno, -F, o metilo;

$R_{S4h}$ es hidrógeno, -F o metilo;

$R_{S4i}$ es -I o $-CF_3$;

$R_{S4j}$ es -CN;

$R_{S4k}$ es hidrógeno;

$R_{S4l}$ es metilo;

$R_{S4m}$ es $-CF_3$, $-OCF_2Cl$, $-OCF_3$ o $-CF_2H$;

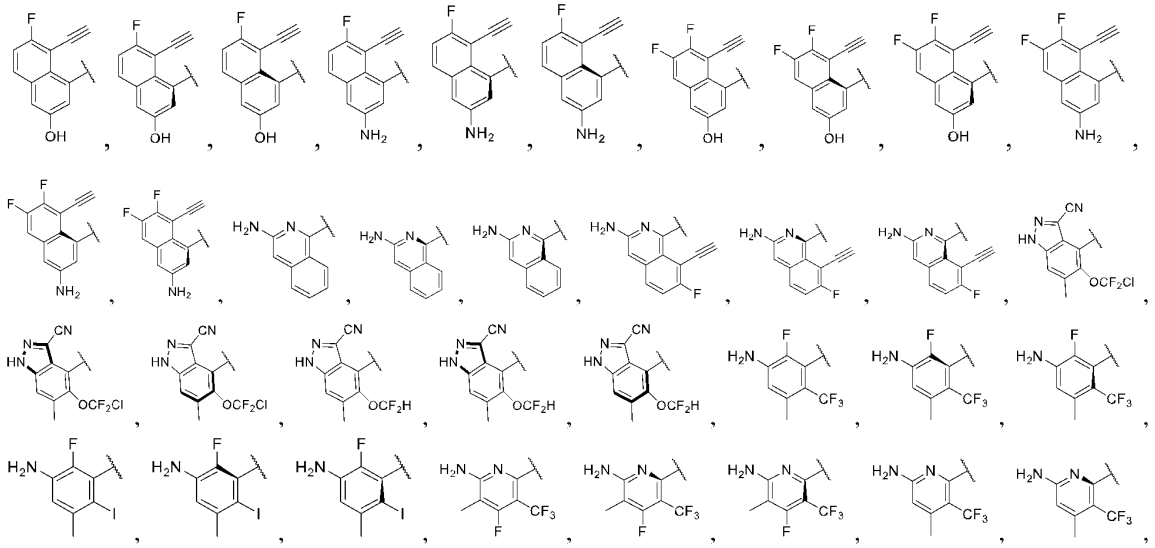
$R_{S4n}$ es hidrógeno, -F, o metilo;

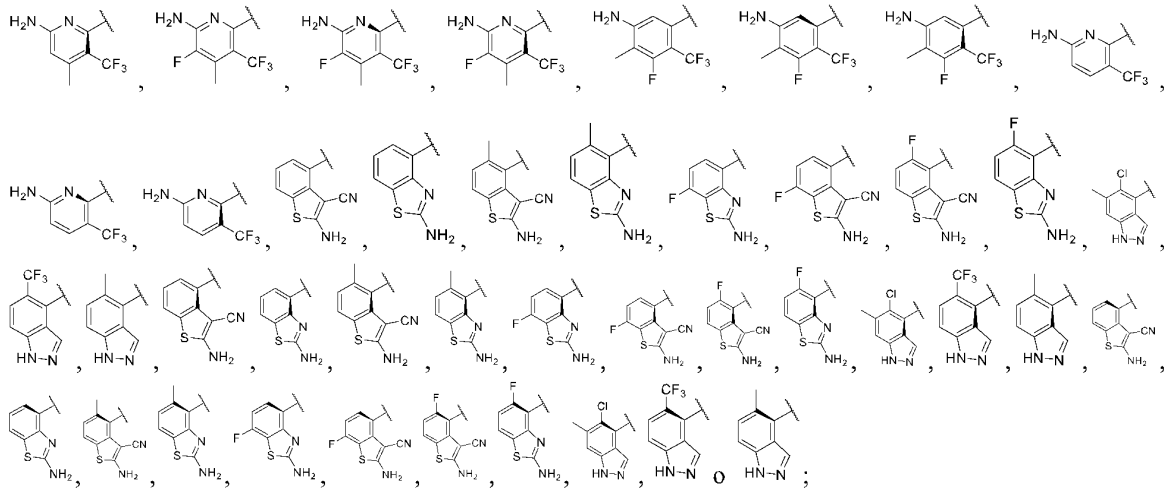
$R_{S4o}$ es hidrógeno, -F o metilo;

$R_{S4p}$ es hidrógeno, -F, o metilo.

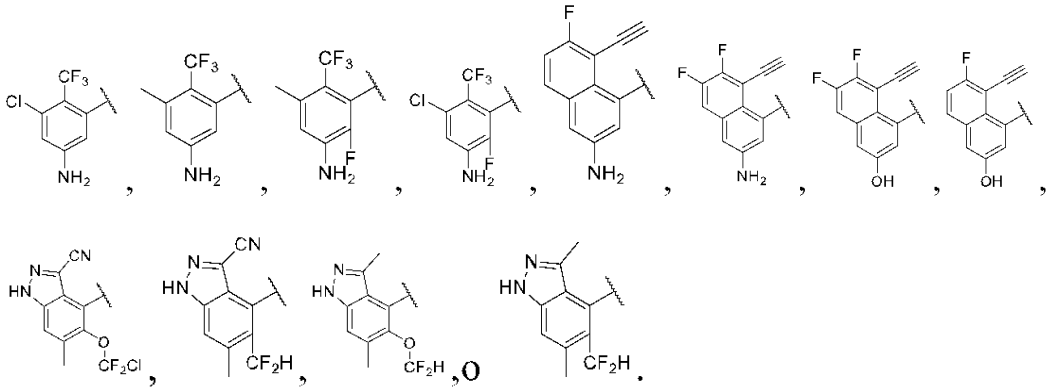
[63]. El compuesto de cualquiera de [1] a [62], en donde:

$R_4$ es

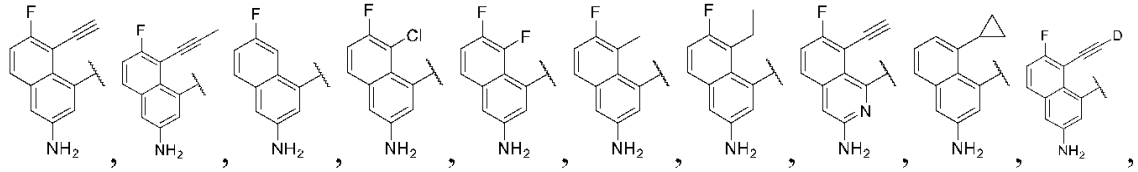


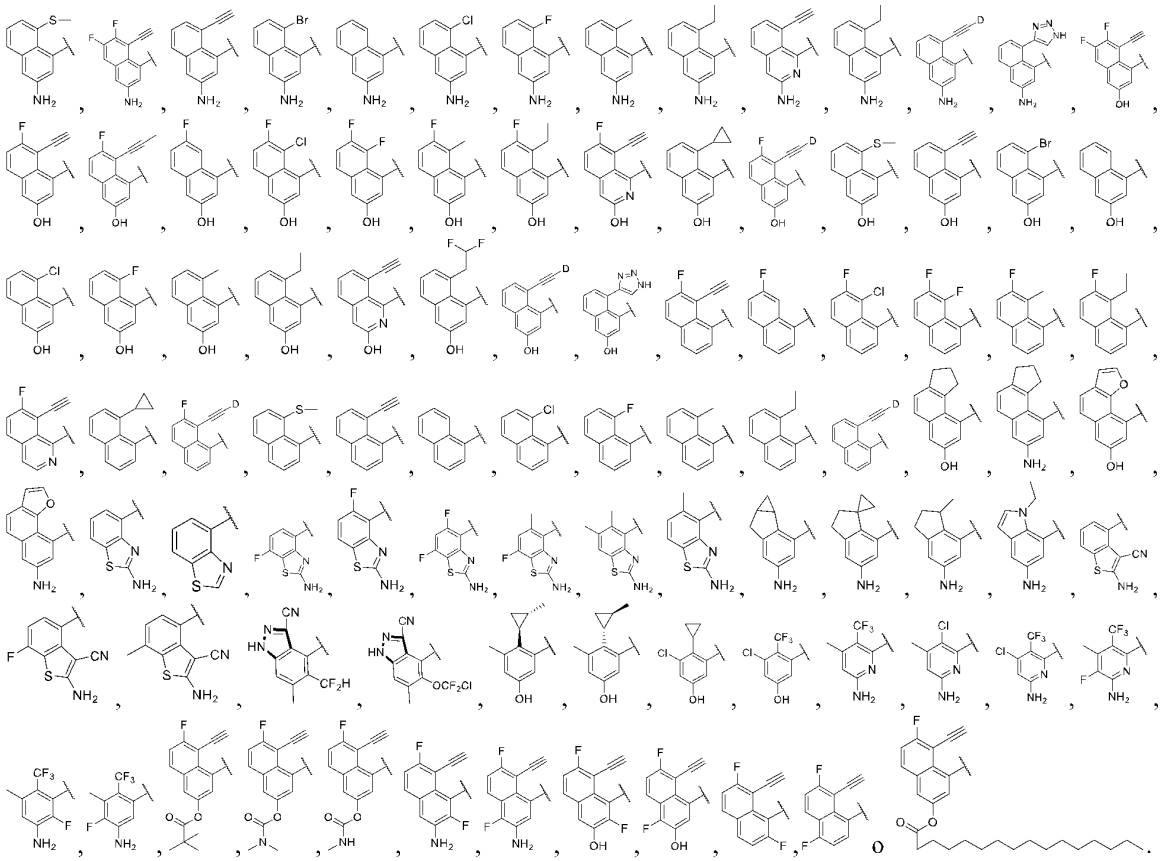


En algunas modalidades, $R_4$ es

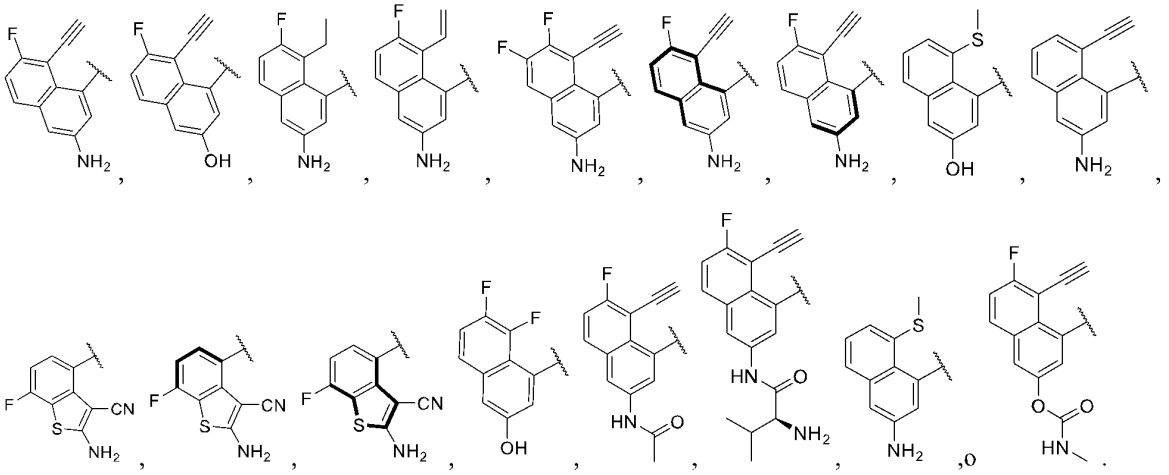


En algunas modalidades, $R_4$ es





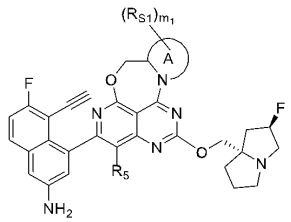
En algunas modalidades, $R_4$ es:

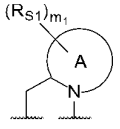


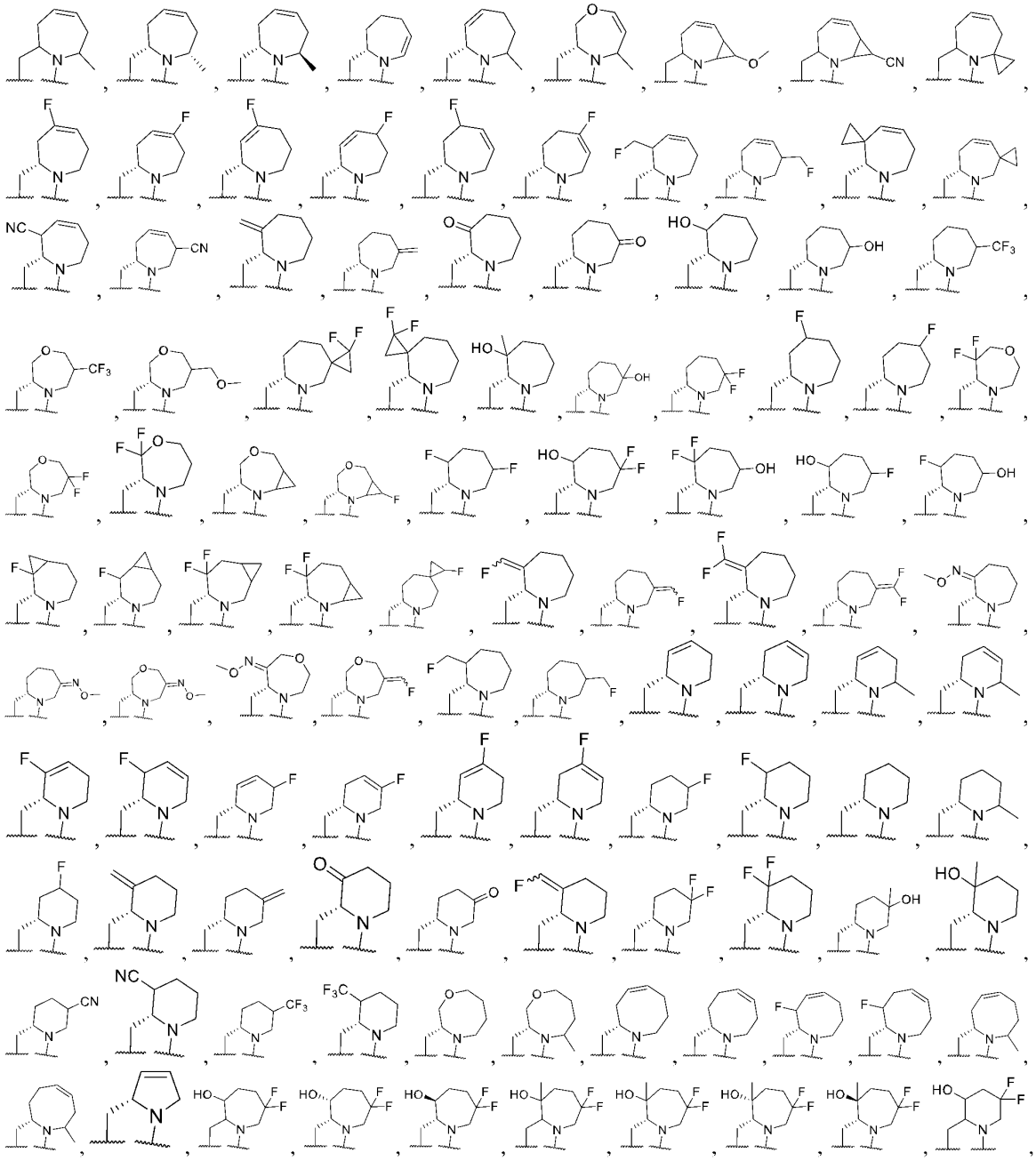
[64]. El compuesto de cualquiera de [1] a [63], en donde, $R_5$ es halógeno.

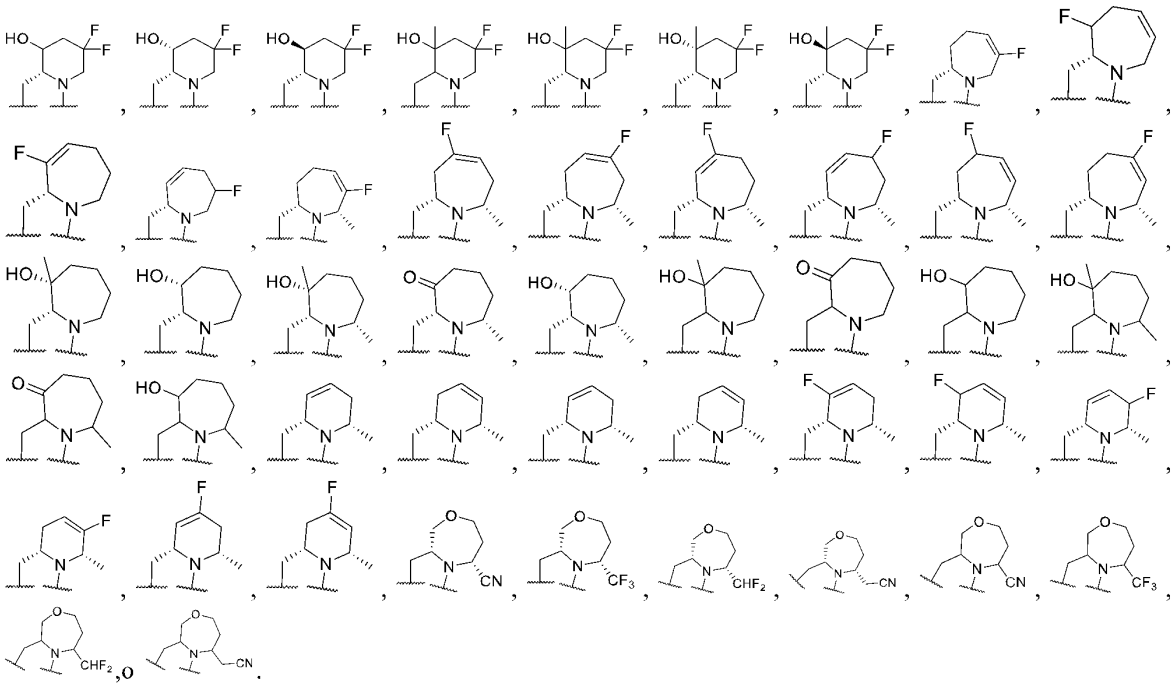
[65]. El compuesto de cualquiera de [1] a [64], en donde, $R_5$ es -F.

En algunas modalidades, el compuesto es:

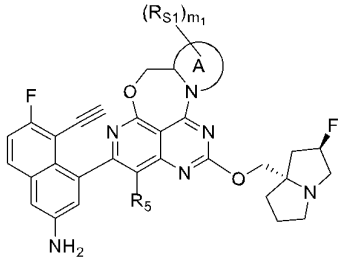


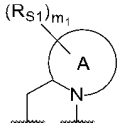
En donde,  es:

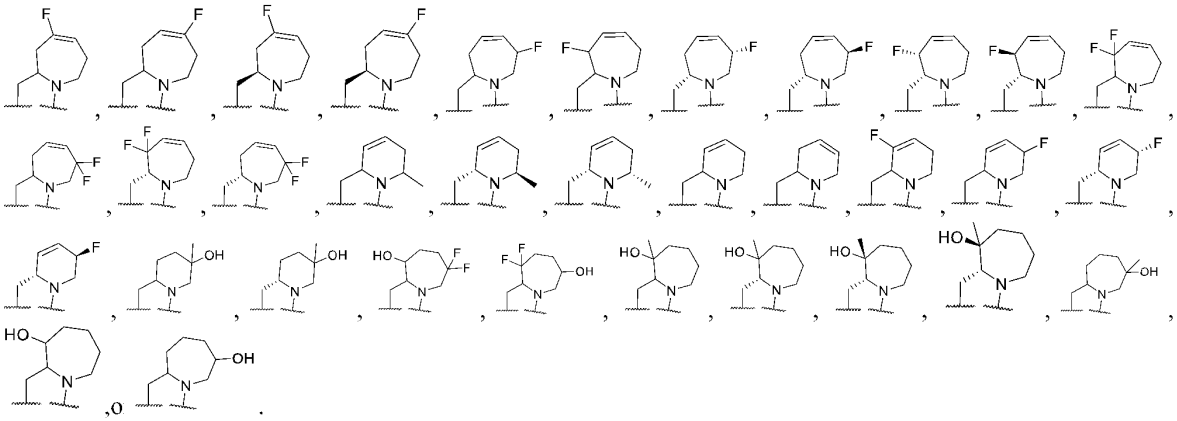




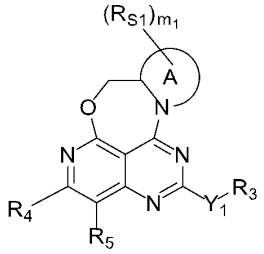
En algunas modalidades, el compuesto es:

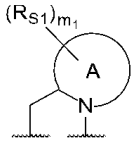


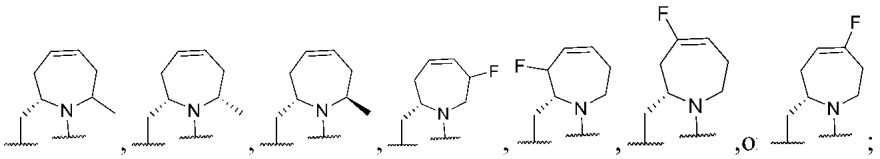
En donde,  es:



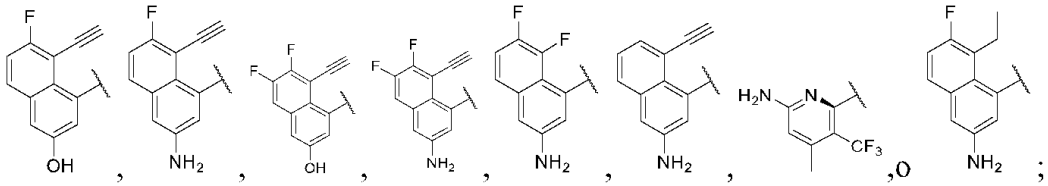
En algunas modalidades, el compuesto es:

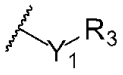


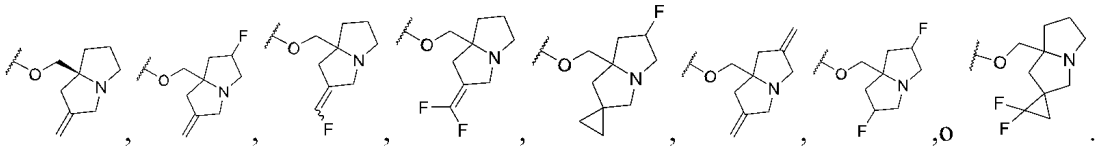
En donde,  es:



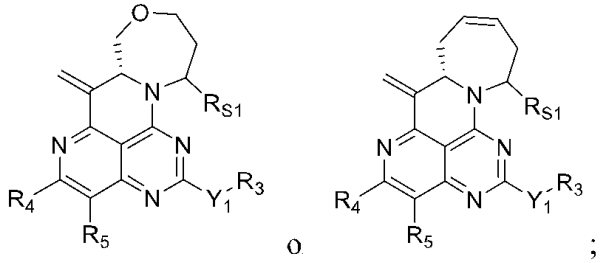
$R_4$ es:



 es:



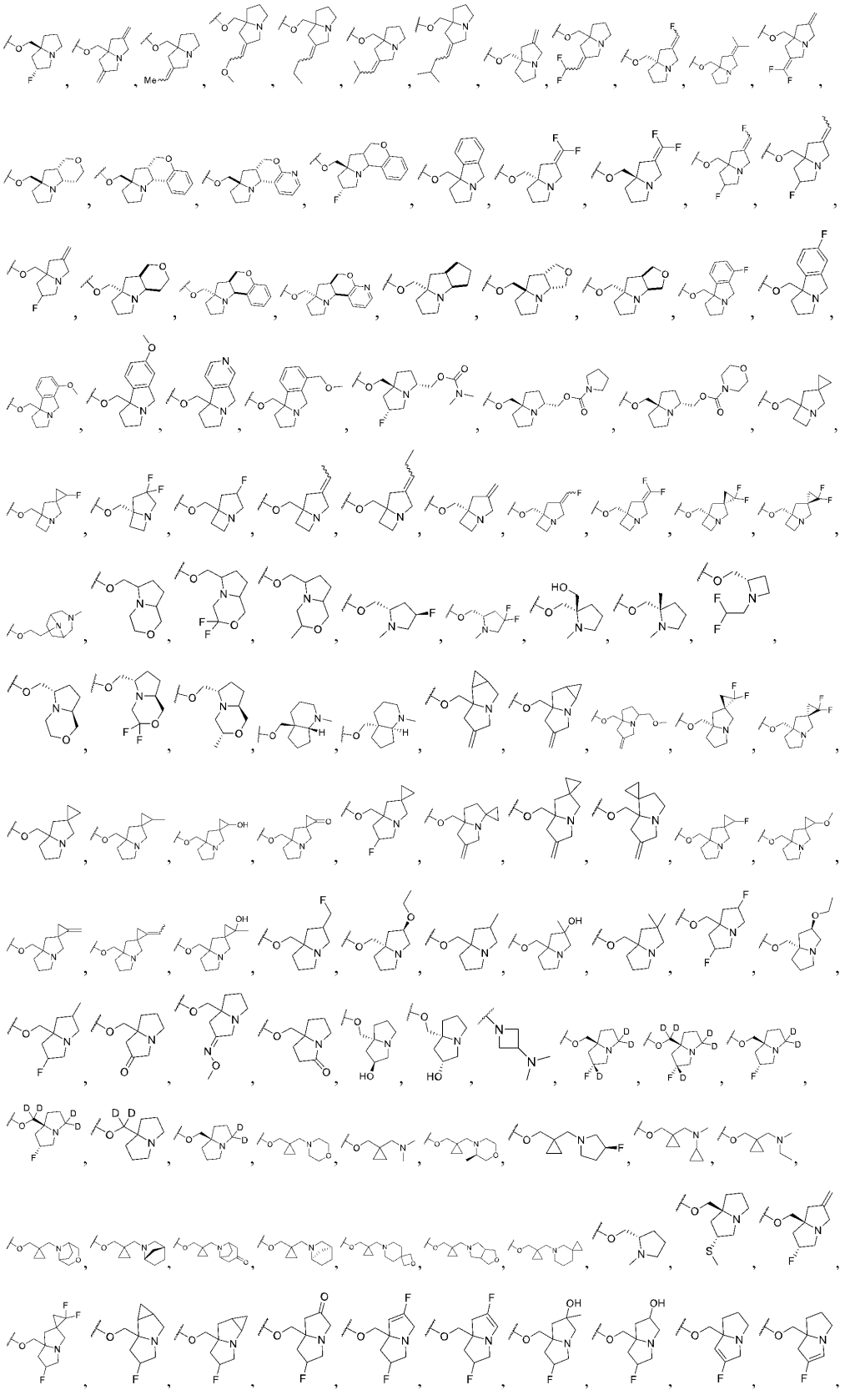
En algunas modalidades, el compuesto es cualquiera de las siguientes fórmulas:

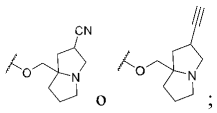


$R_5$ es -F, -Cl, $-CH_3$ o $-OCH_3$;

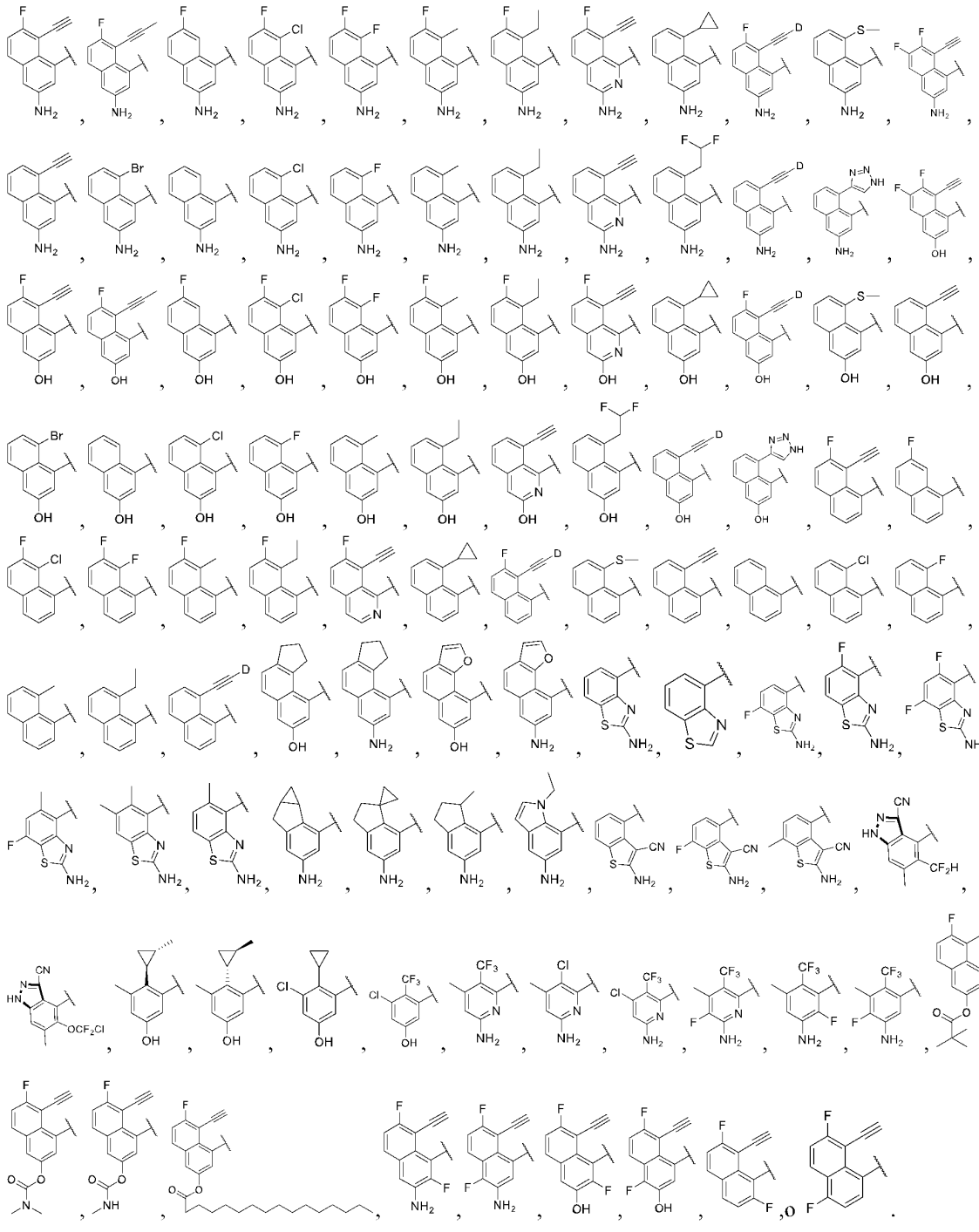
$R_{S1}$ es -H, $-CH_3$ o $-CD_3$;

$-Y_1-R_3$ es:

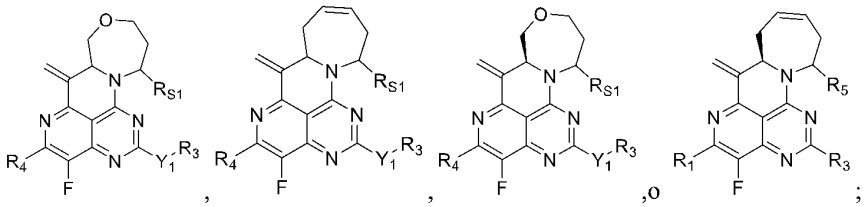




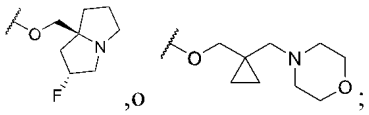
$R_4$ es:

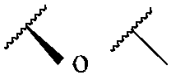


En algunas modalidades, el compuesto es cualquiera de las siguientes fórmulas:

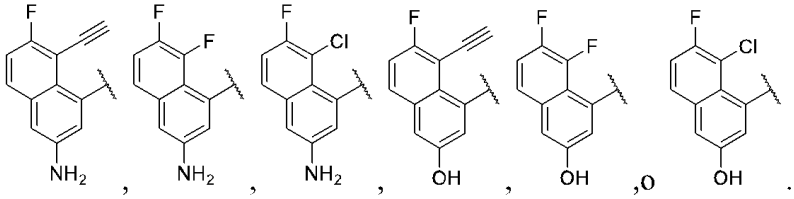


-$Y_1$-$R_3$ es:

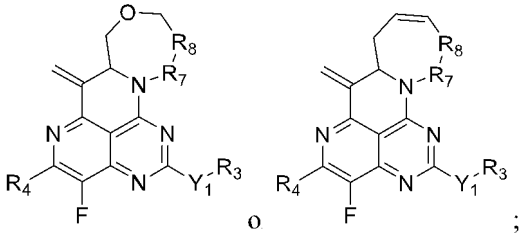


$R_{S1}$ es  ;

$R_4$ es:

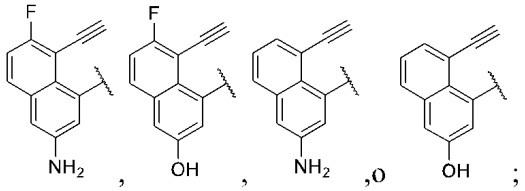


En algunas modalidades, el compuesto es cualquiera de las siguientes fórmulas:

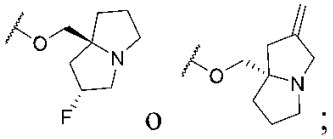


En donde:

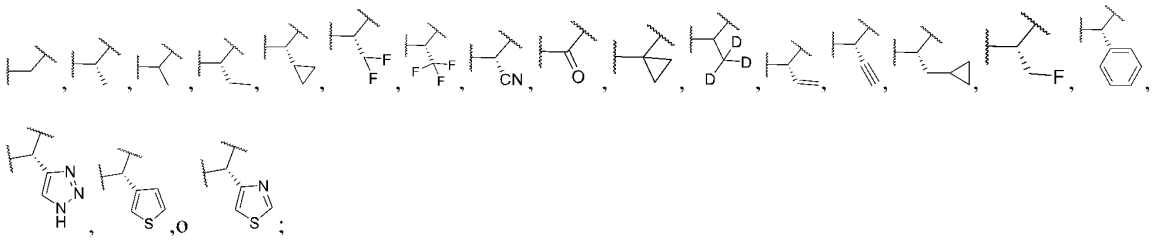
$R_4$ es:



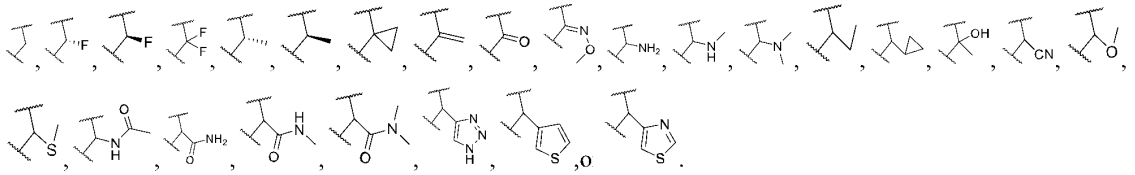
-$Y_1$-$R_3$ es:



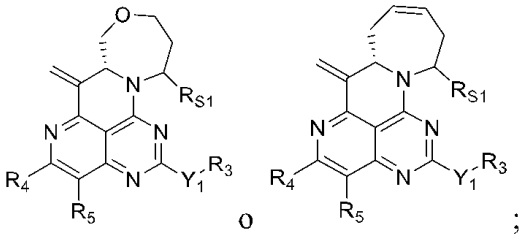
$R_7$ es:



$R_8$ es:



En algunas modalidades, el compuesto es cualquiera de las siguientes fórmulas:

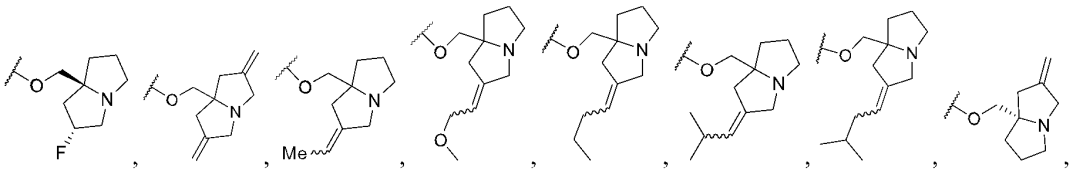


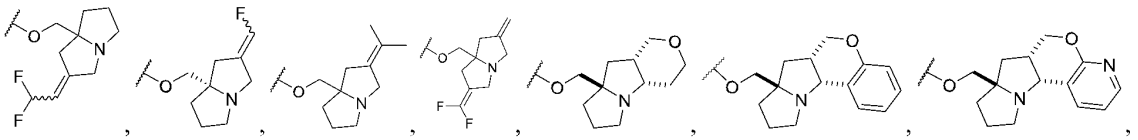
En donde:

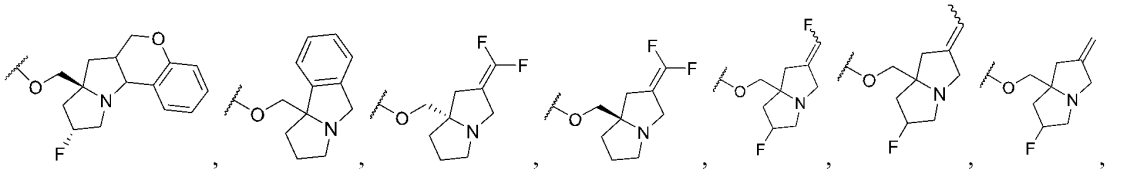
$R_5$ es -F, -Cl, $-CH_3$ o $-OCH_3$;

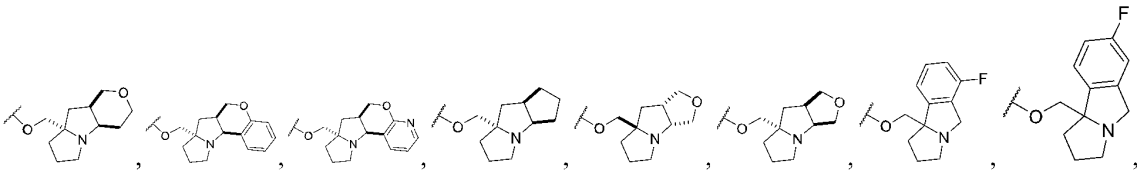
$R_{S1}$ es -H, o  o $-CD_3$;

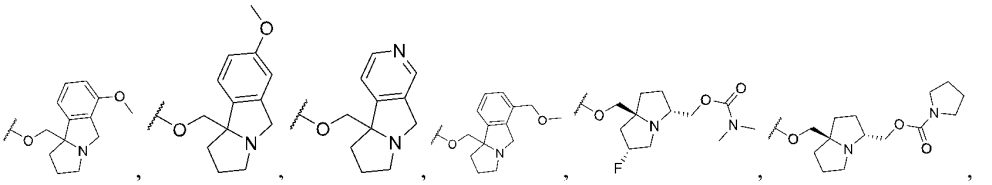
$-Y_1-R_3$ es:

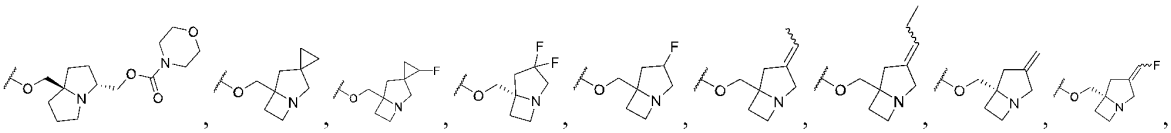


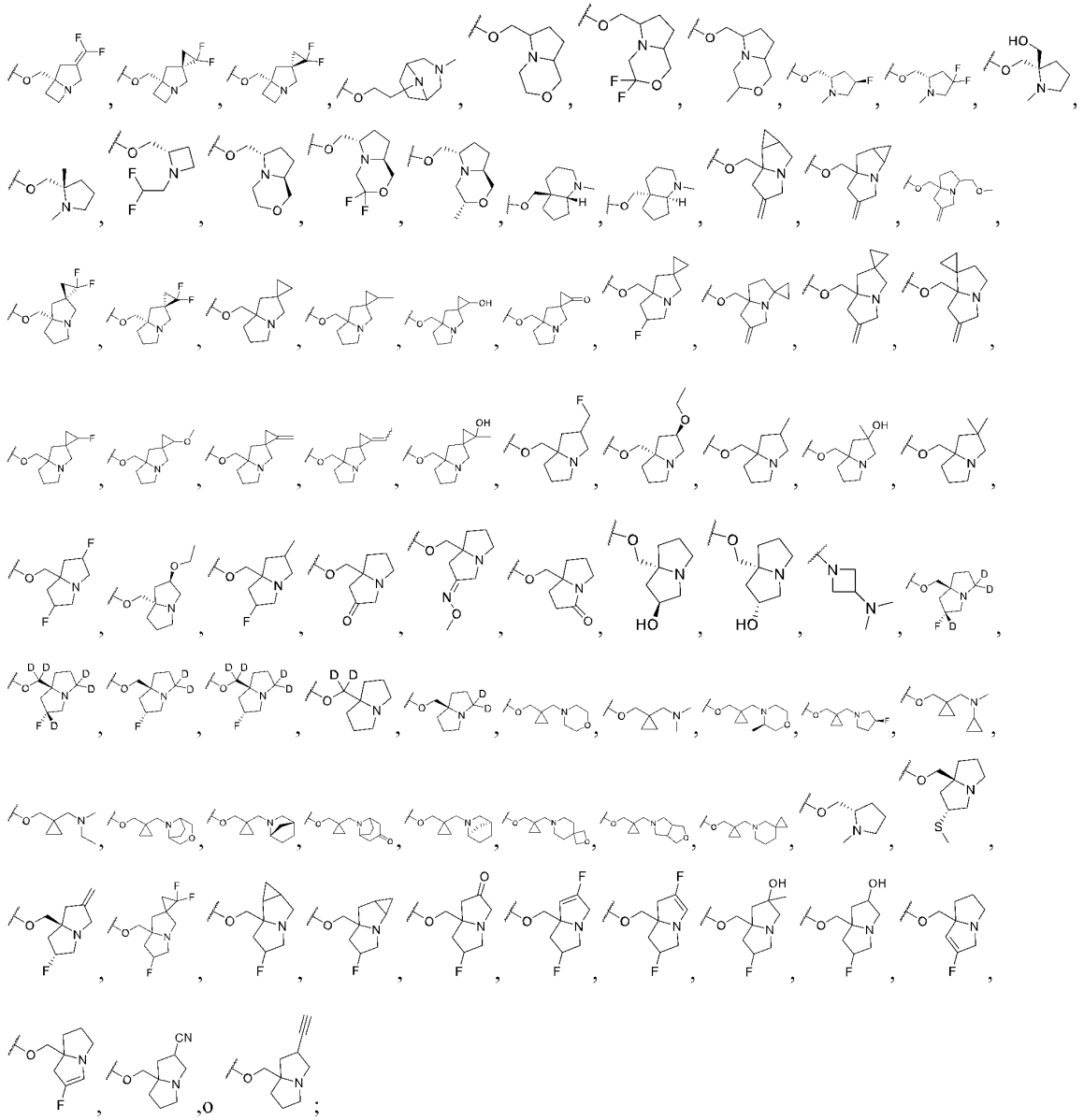




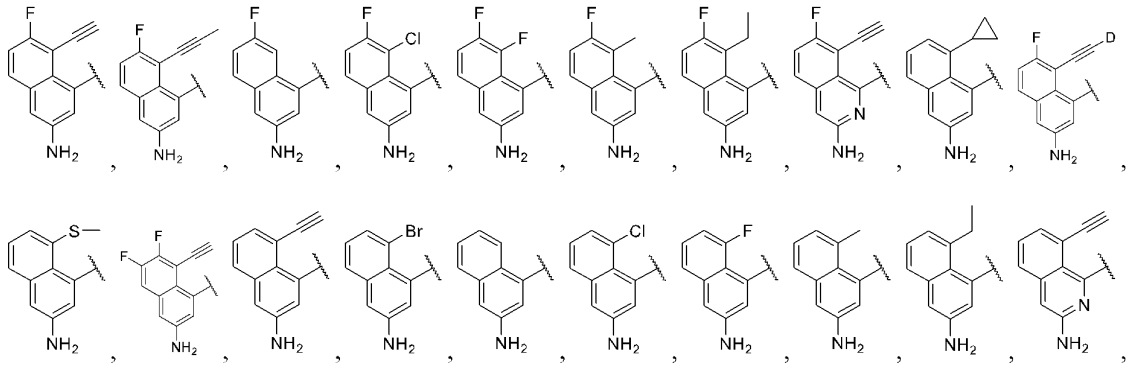


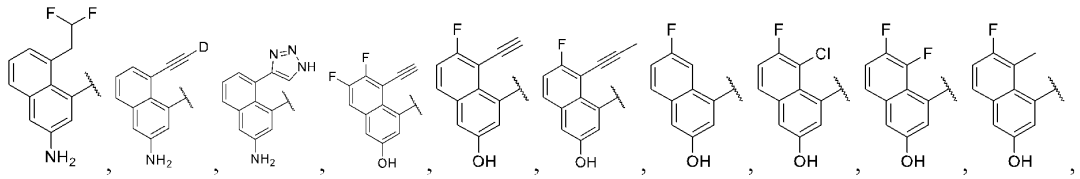


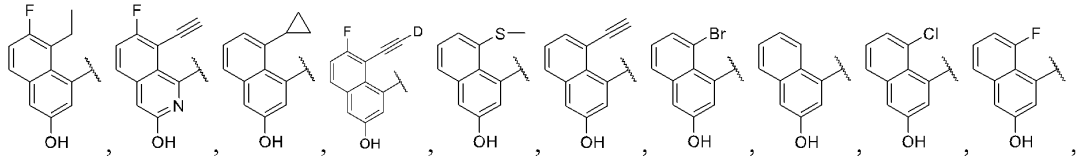


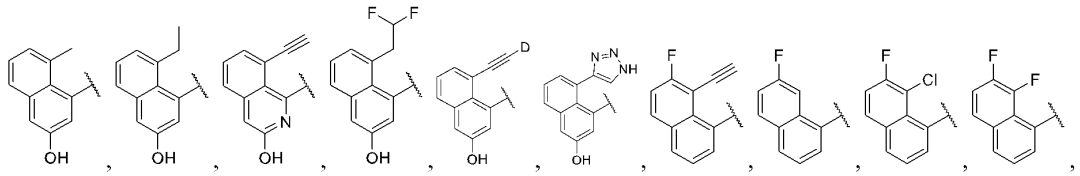


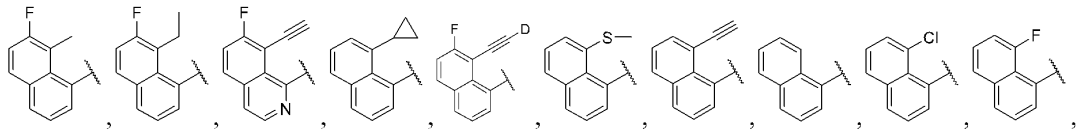
$R_4$ es:

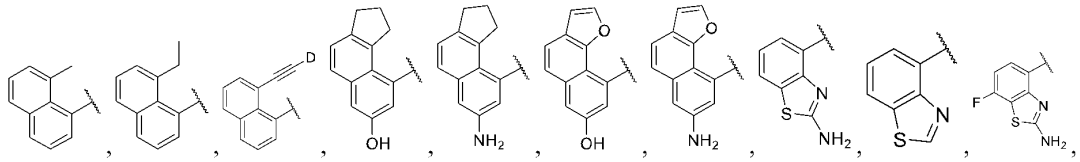


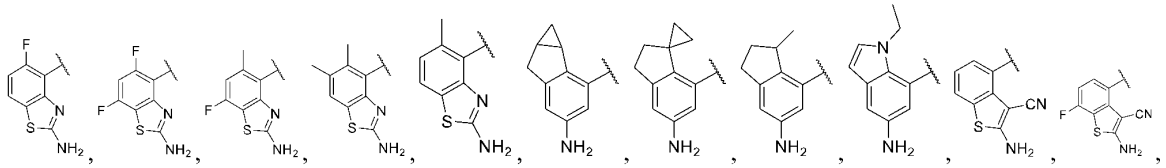


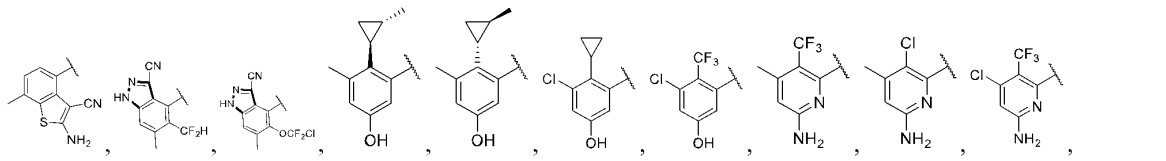


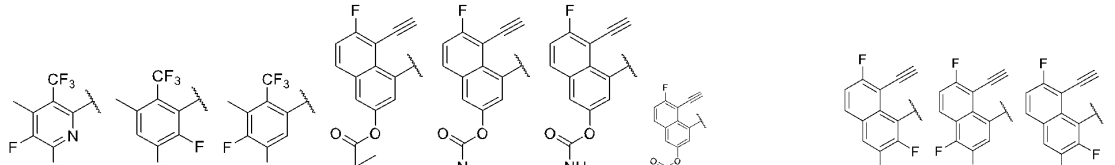




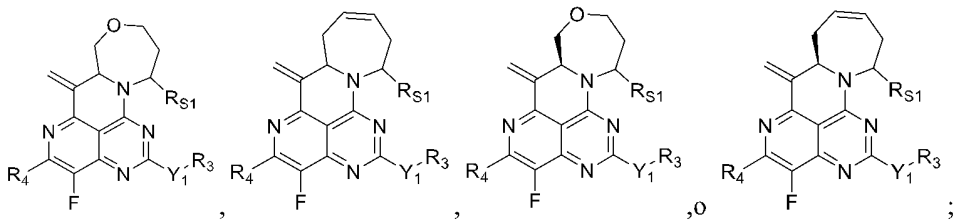






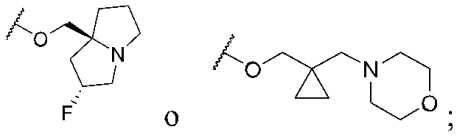


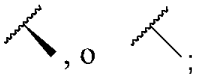
En algunas modalidades, el compuesto es cualquiera de las siguientes fórmulas:



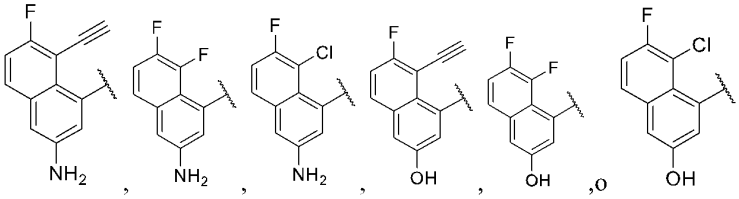
En donde:

$-Y_1-R_3$ es:

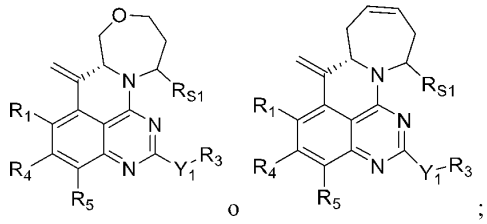


$R_{S1}$ es  ;

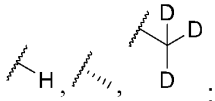
$R_4$ es:

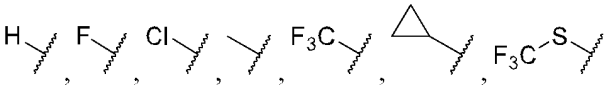


En algunas modalidades, el compuesto es cualquiera de las siguientes fórmulas:

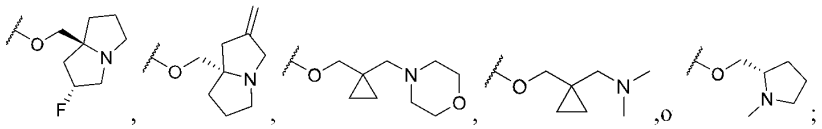


$R_5$ es -F, -Cl o $-CH_3$;

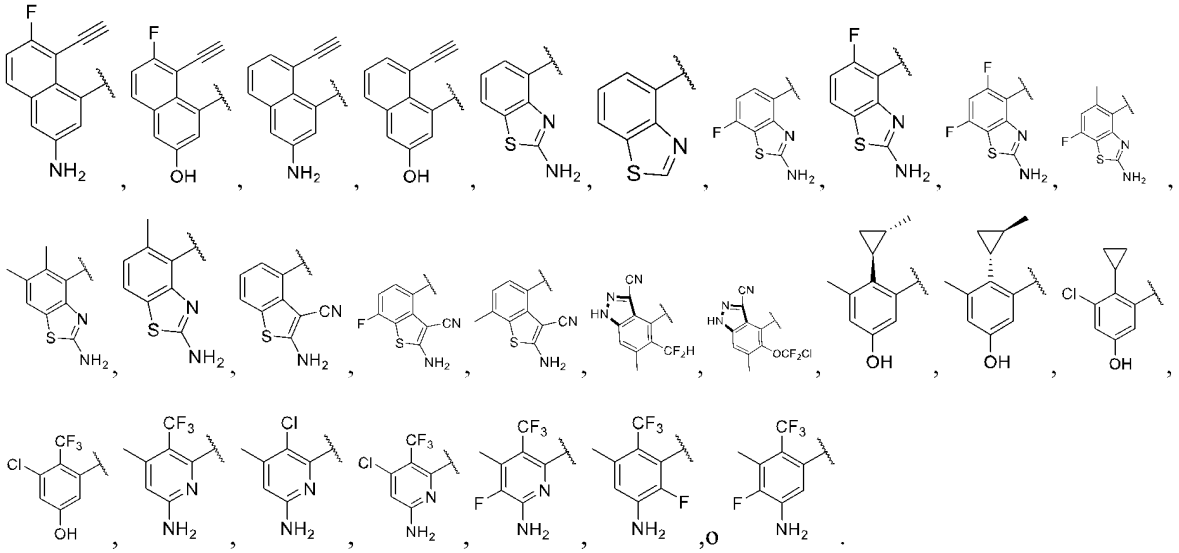
$R_{S1}$ es  ;

$R_1$ es  ;

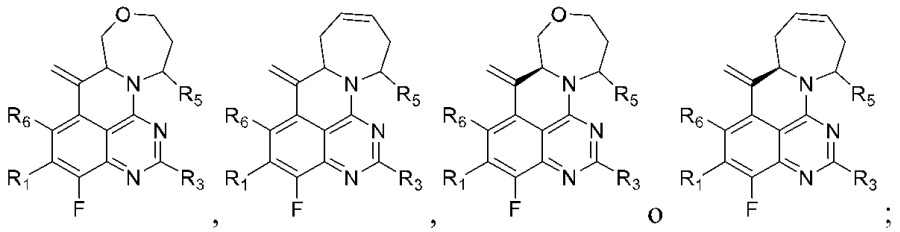
$-Y_1-R_3$ es:



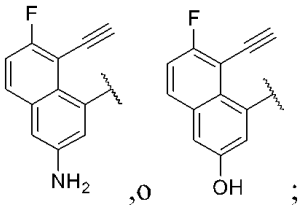
$R_4$ es:



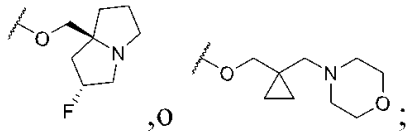
En algunas modalidades, el compuesto es cualquiera de las siguientes fórmulas:



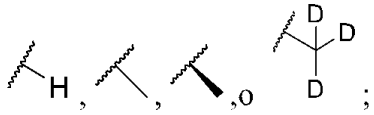
$R_4$ es:



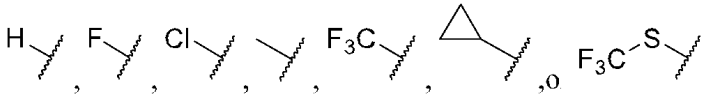
$-Y_1-R_3$ es:



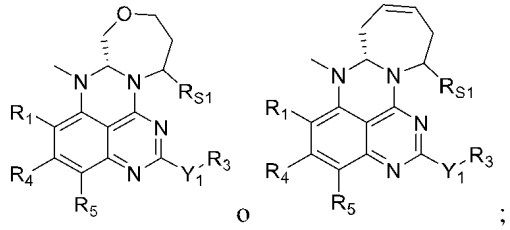
$R_{S1}$ es:



$R_1$ es:

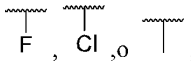


En algunas modalidades, el compuesto es cualquiera de las siguientes fórmulas:

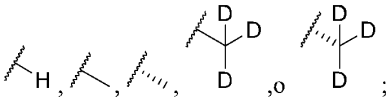


En donde:

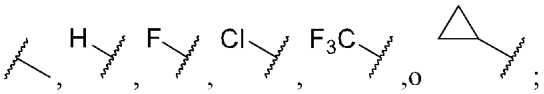
$R_5$ es:



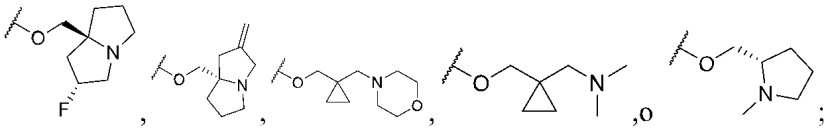
$R_{S1}$ es:



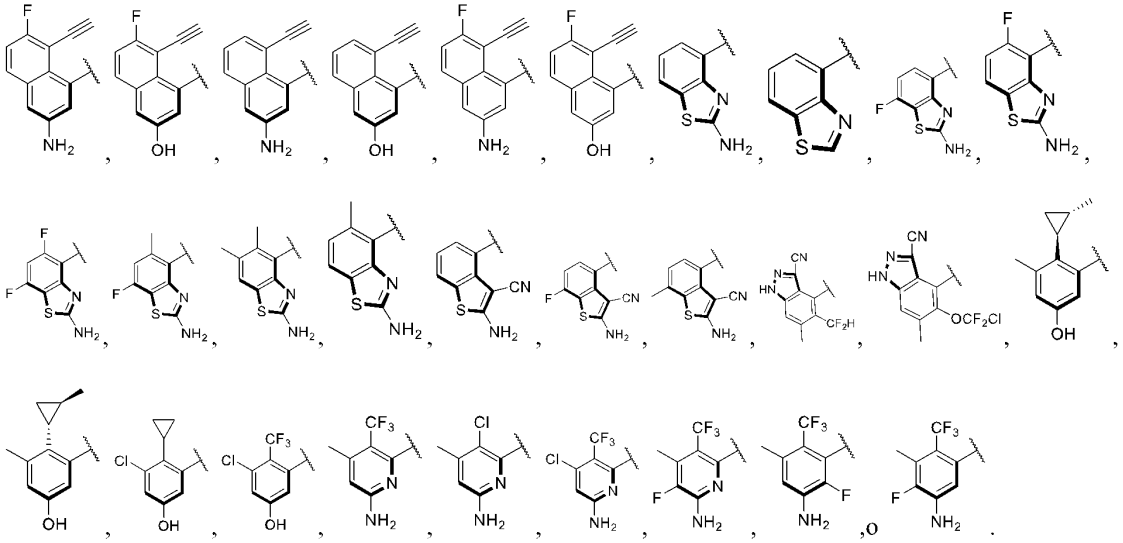
$R_1$ es:



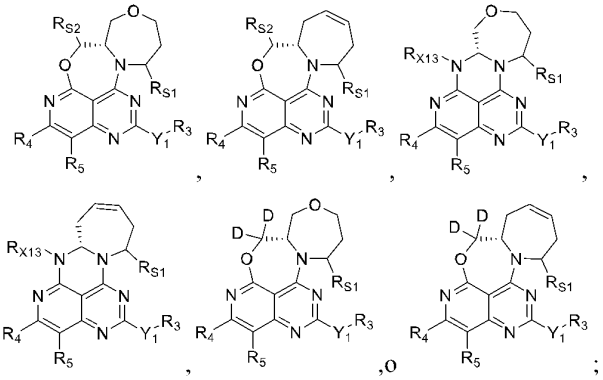
$-Y_1-R_3$ es:



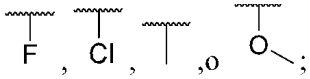
$R_4$ es:



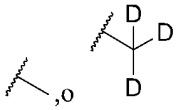
En algunas modalidades, el compuesto es cualquiera de las siguientes fórmulas:



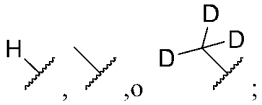
$R_5$ es:



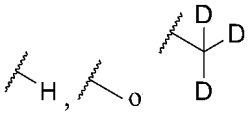
$R_{X13}$ es:



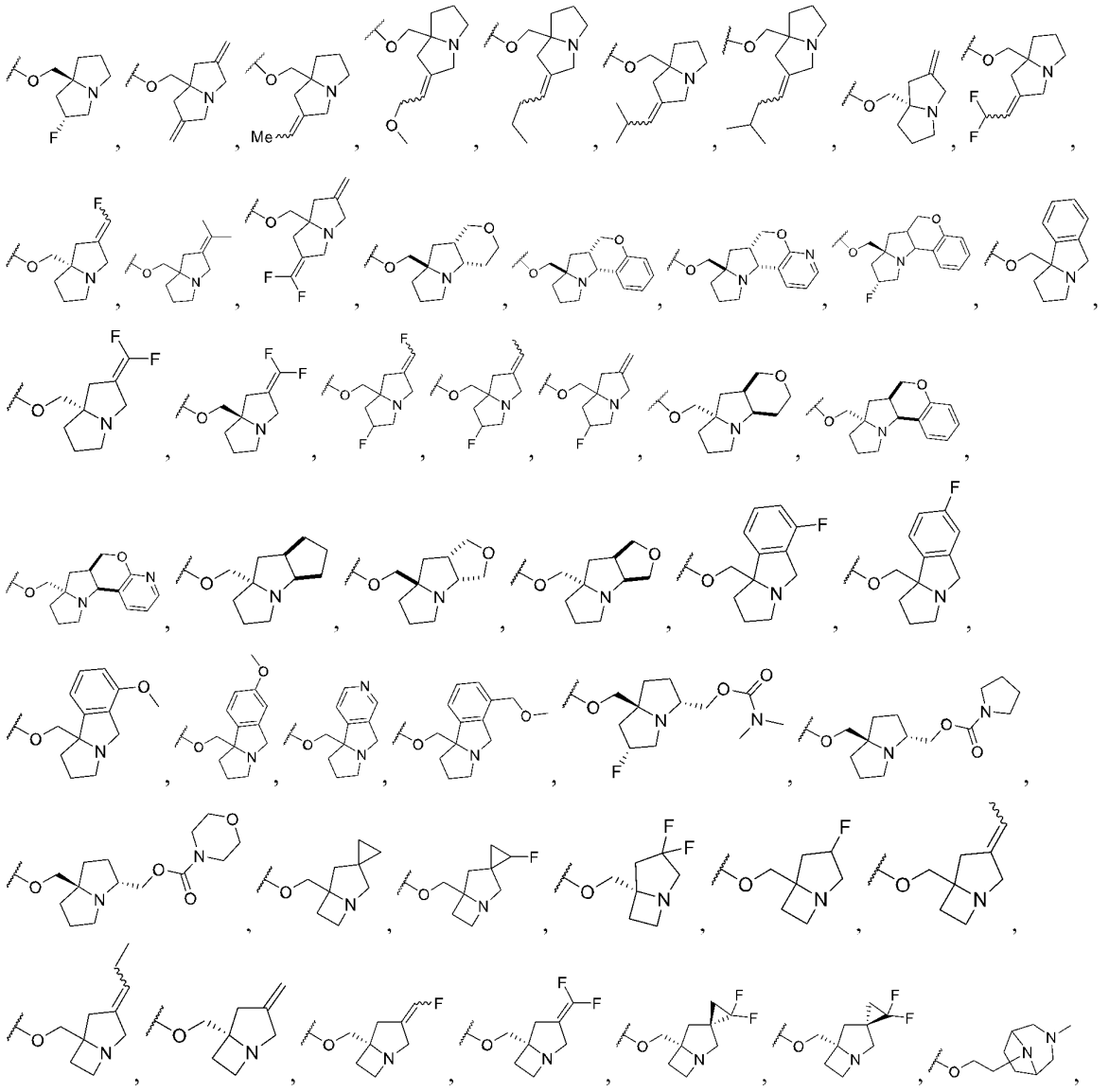
$R_{S2}$ es:

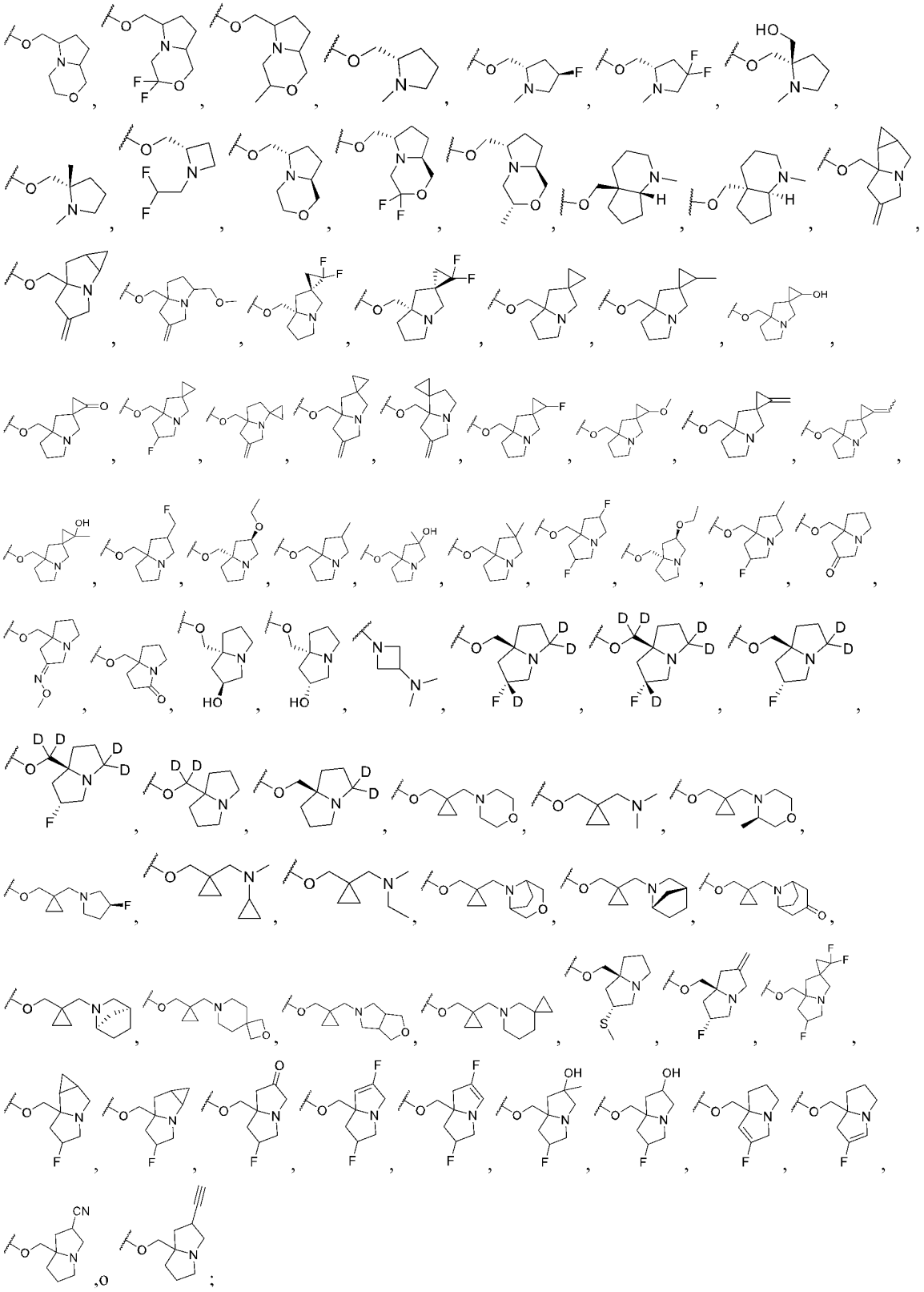


$R_{S1}$ es:

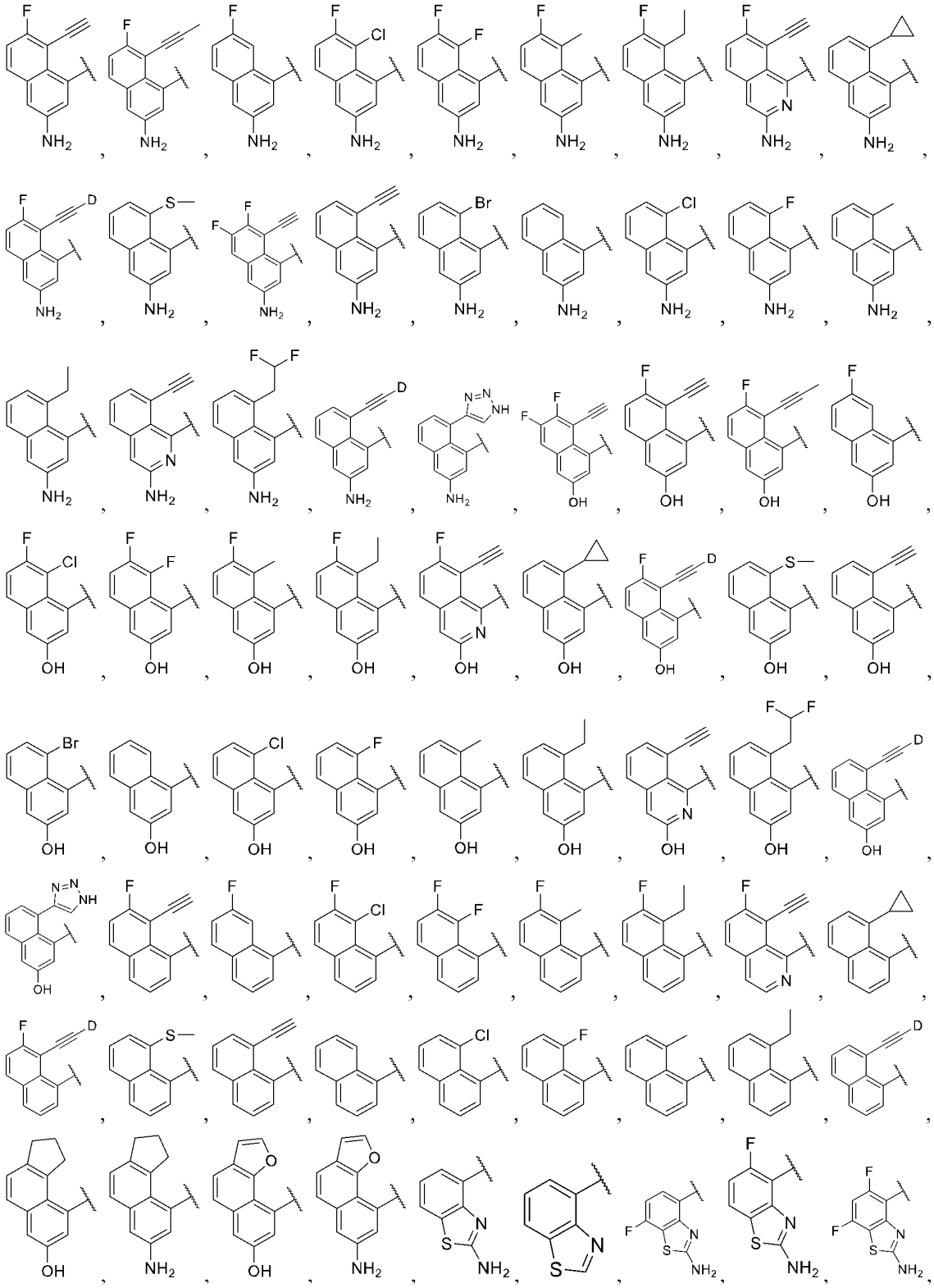


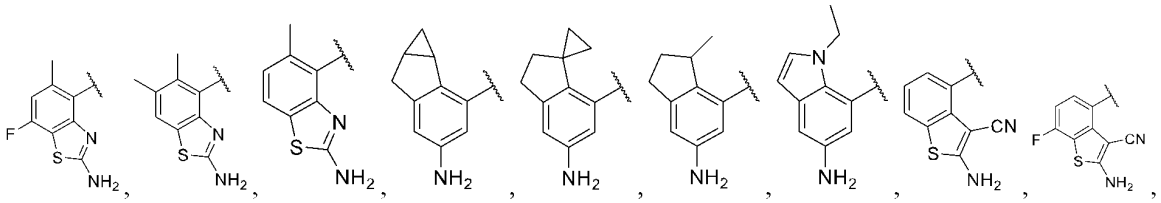
$-Y_1-R_3$ es:

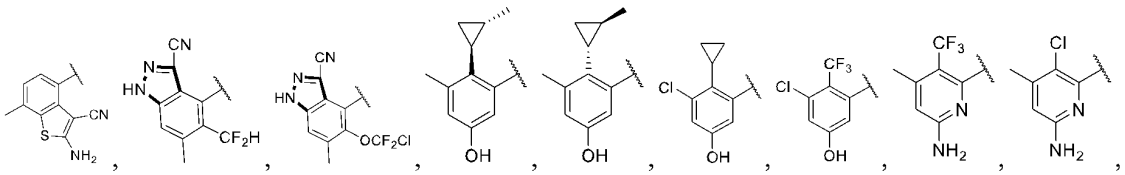


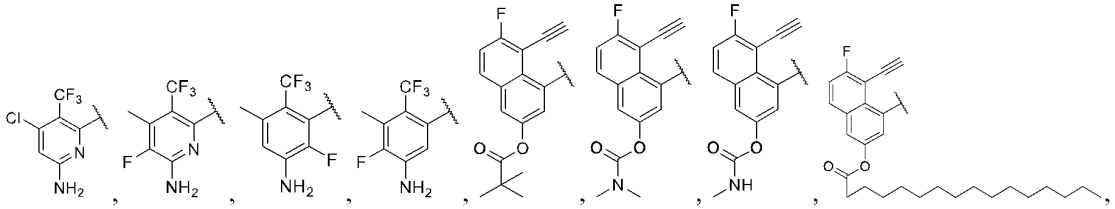


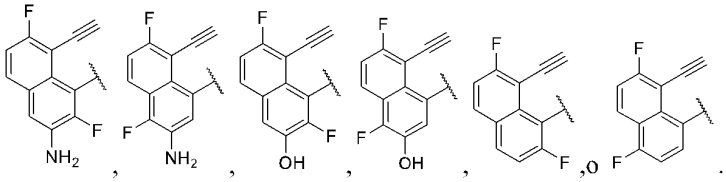
$R_4$ es:



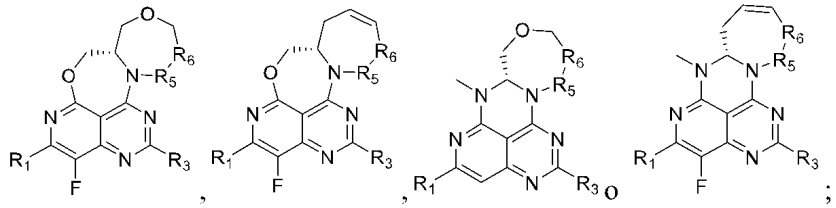




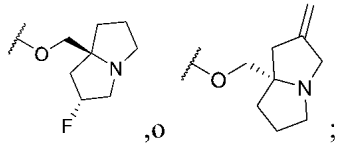




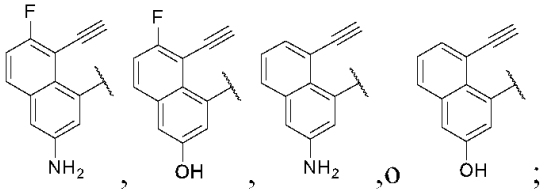
En algunas modalidades, el compuesto es cualquiera de las siguientes fórmulas:



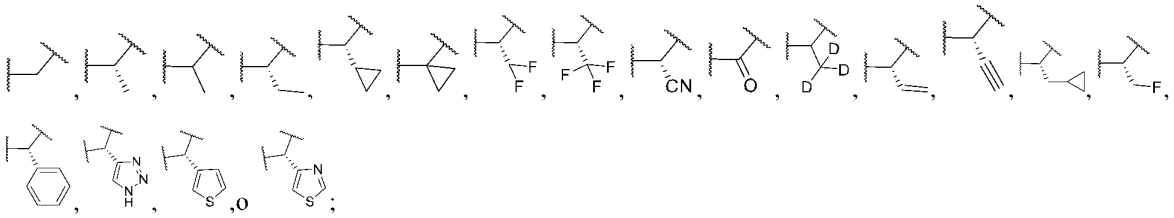
-$Y_1$-$R_3$ es:



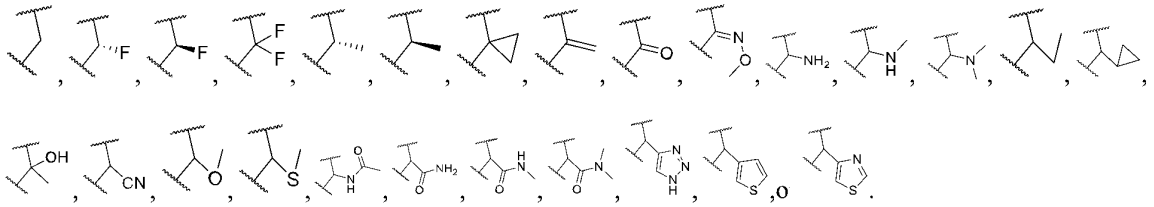
$R_4$ es:



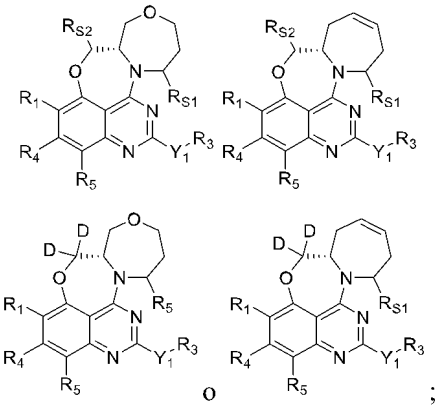
$R_7$ es:



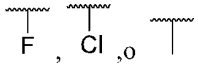
$R_8$ es:



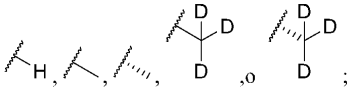
En algunas modalidades, el compuesto es cualquiera de las siguientes fórmulas:



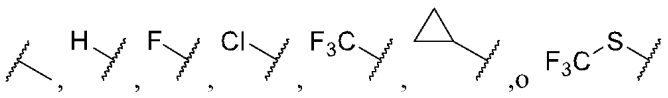
$R_5$ es:



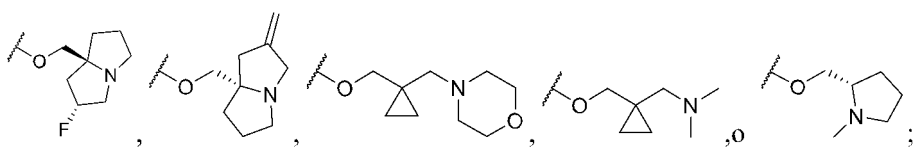
$R_{S1}$ es:



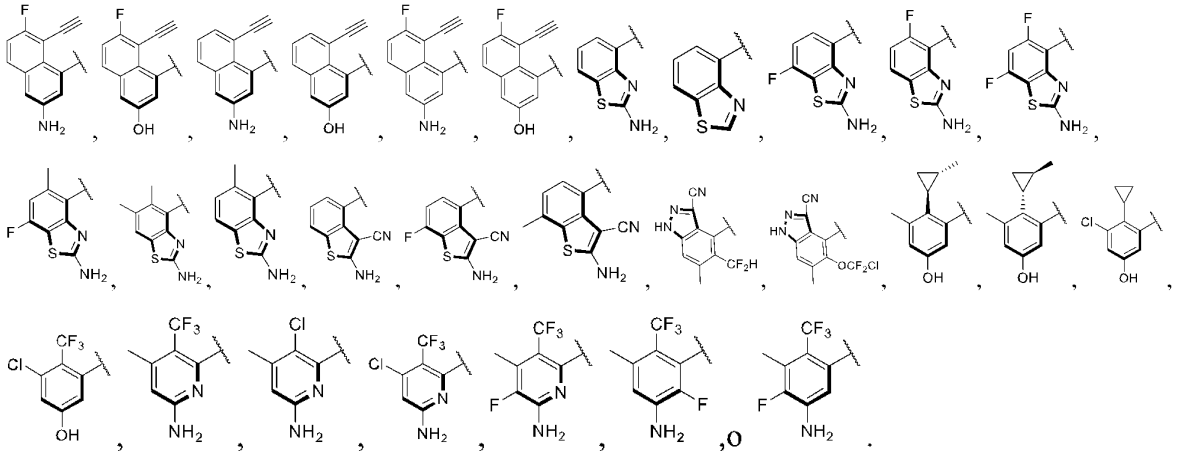
$R_1$ es:



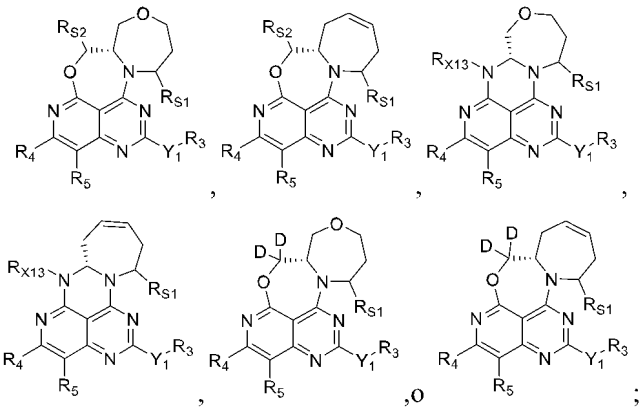
$-Y_1-R_3$ es:



$R_4$ es:



En algunas modalidades, el compuesto es cualquiera de las siguientes fórmulas:



En donde,

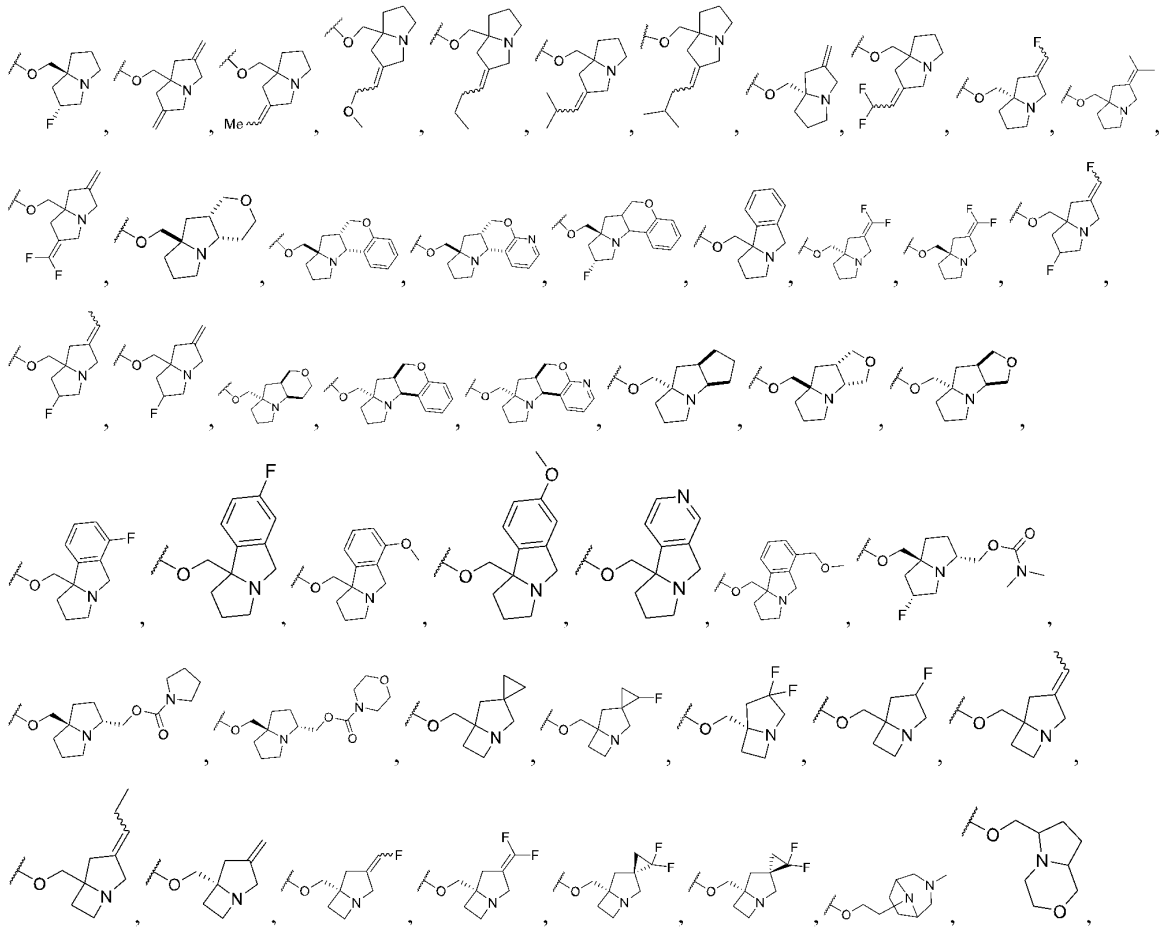
$R_5$ es -F, -Cl, $-CH_3$ o $-OCH_3$;

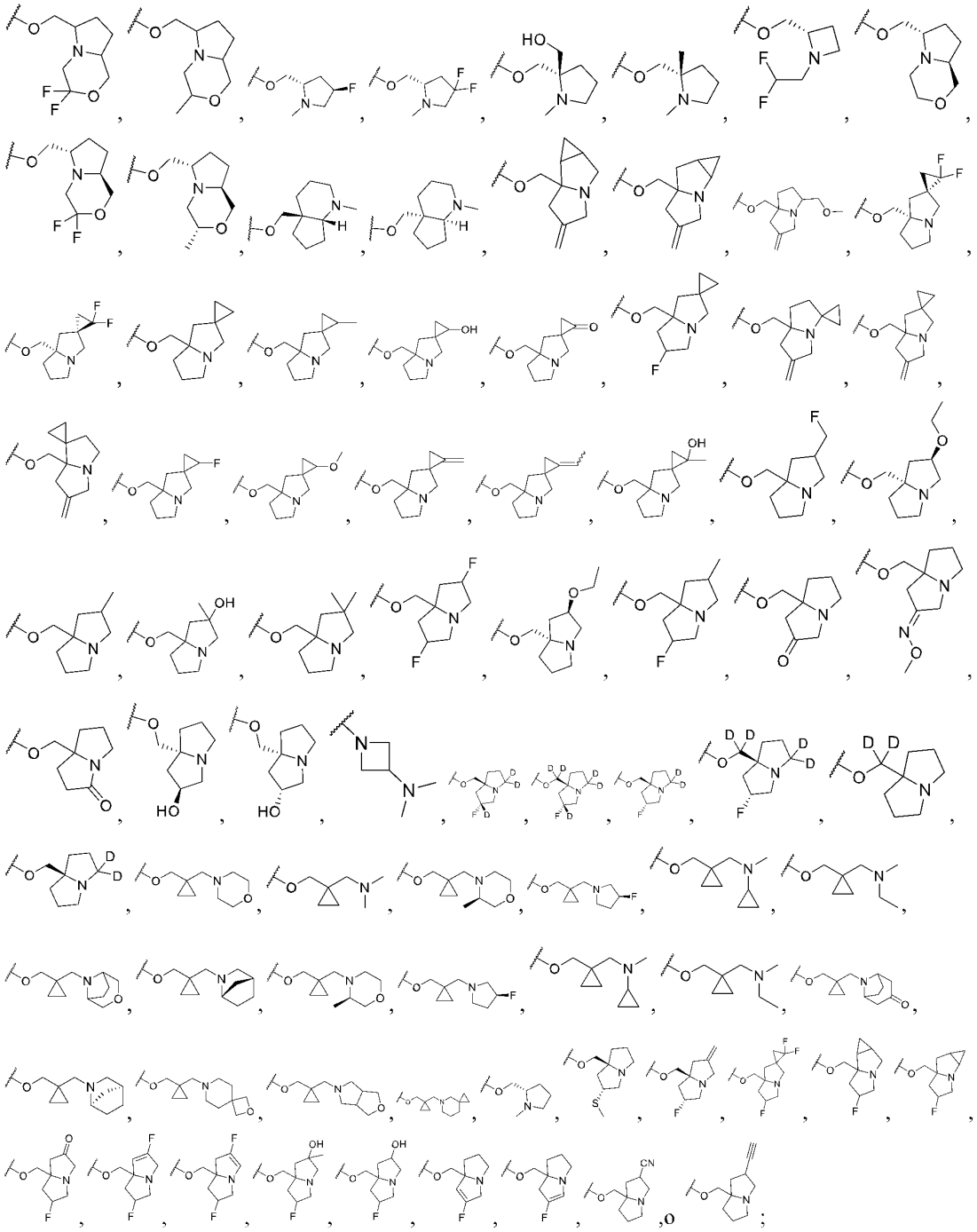
$R_{X13}$ es $-CH_3$ o $-CD_3$;

$R_{S2}$ es -H, $-CH_3$ o $-CD_3$;

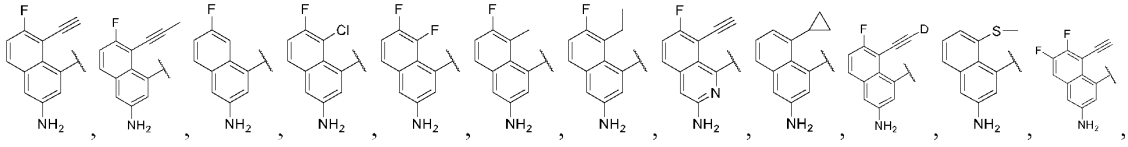
$R_{S1}$ es -H, $-CH_3$ o $-CD_3$;

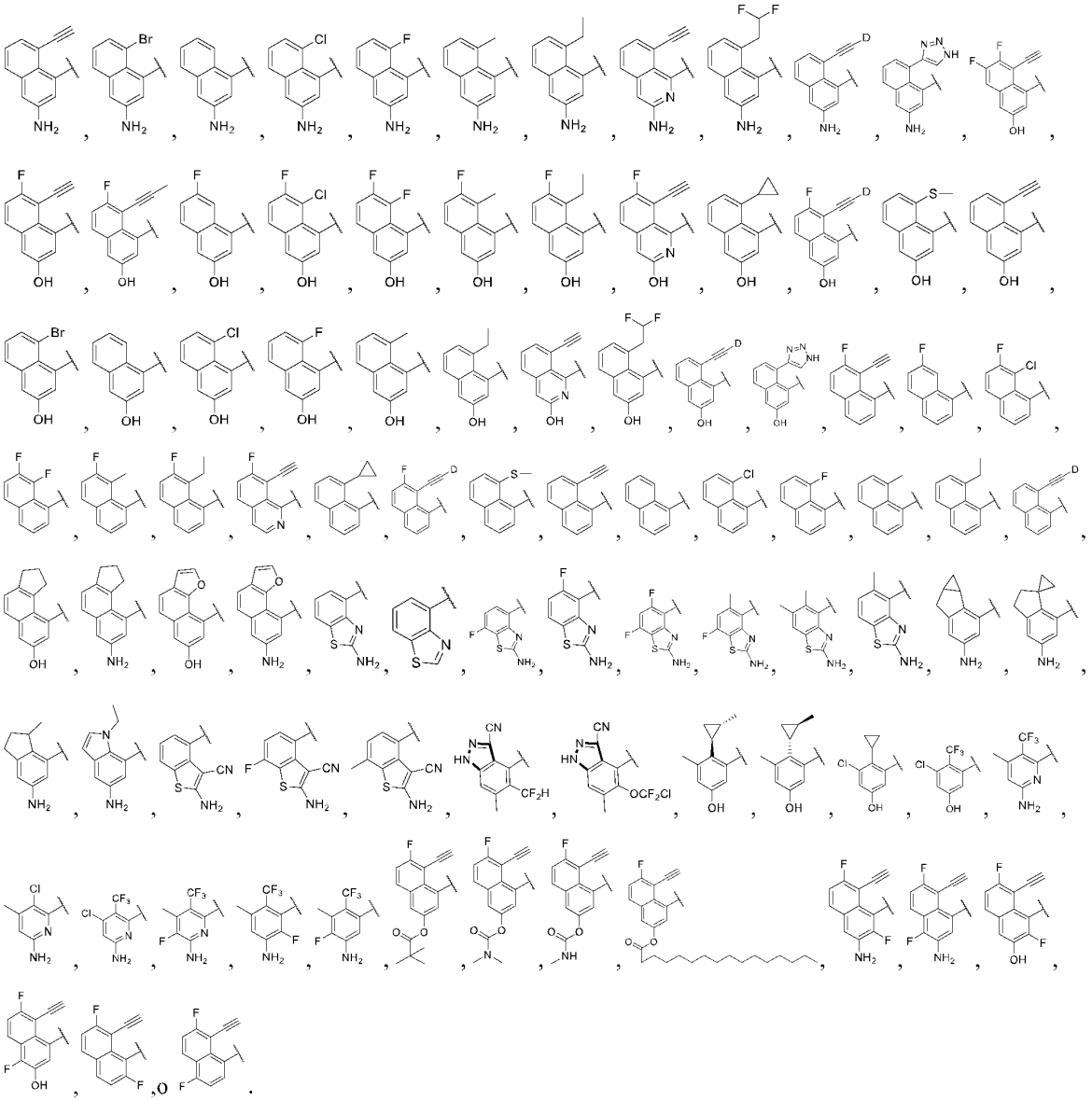
$-Y_1-R_3$ es:



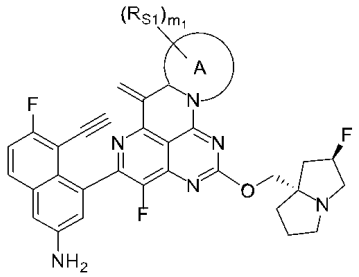


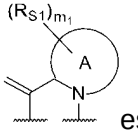
$R_4$ es:

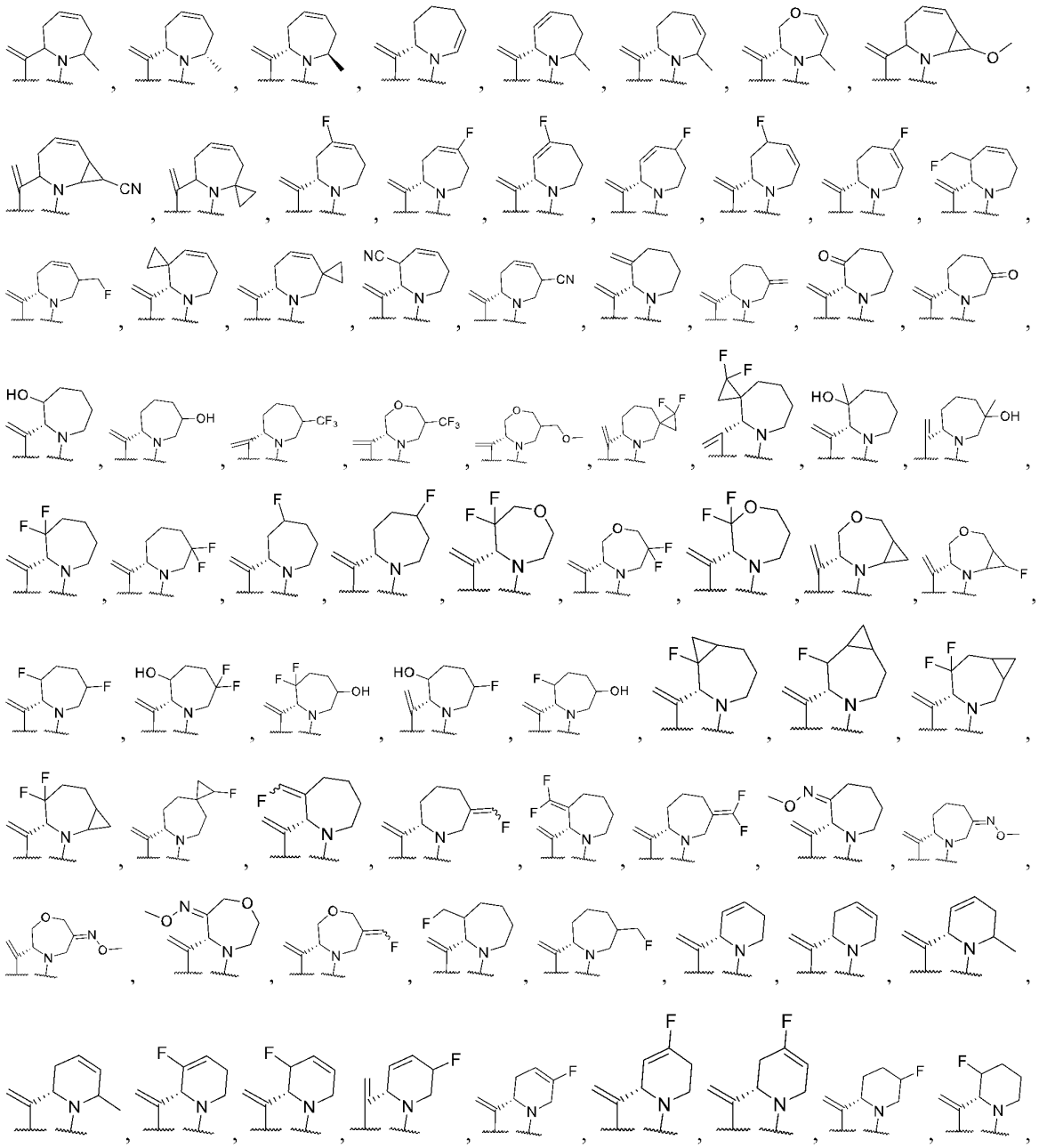


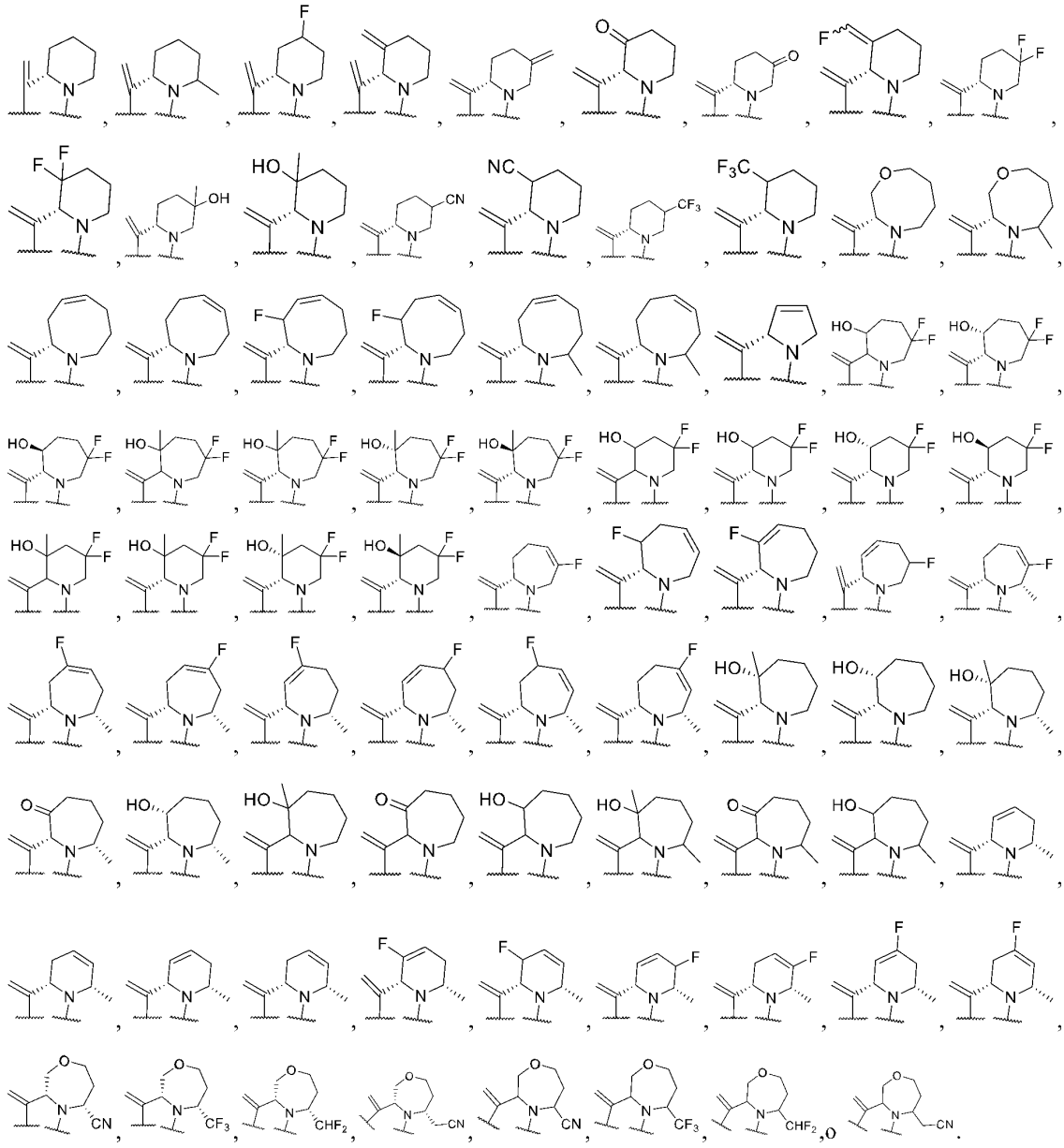


En algunas modalidades, el compuesto es:

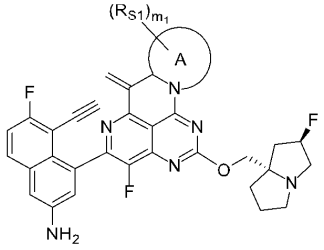


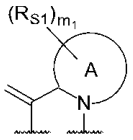
En donde,  es:

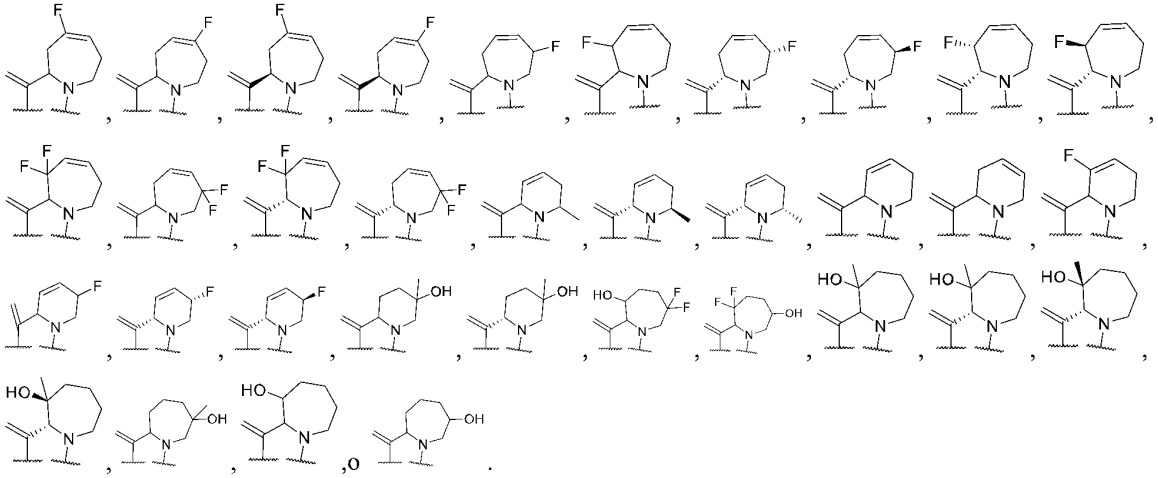




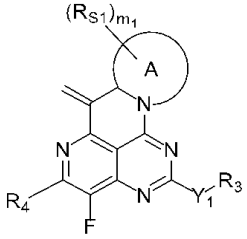
En algunas modalidades, el compuesto es:

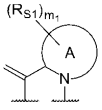


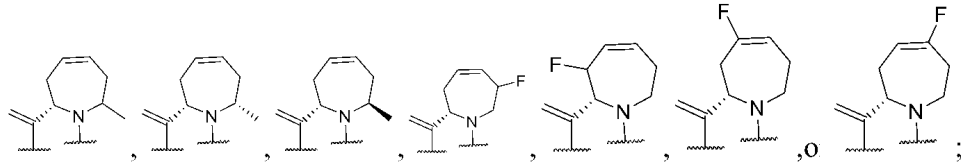
En donde,  es:



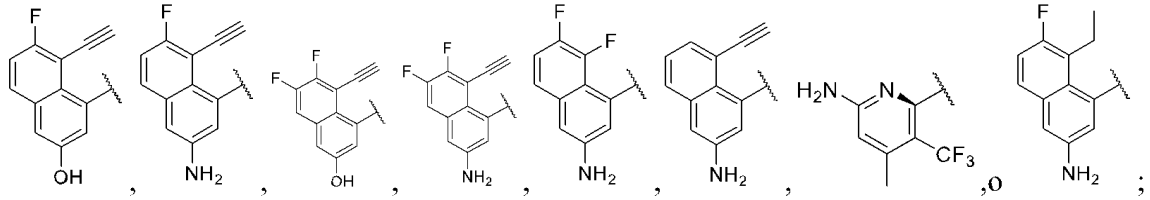
En algunas modalidades, el compuesto es:

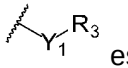


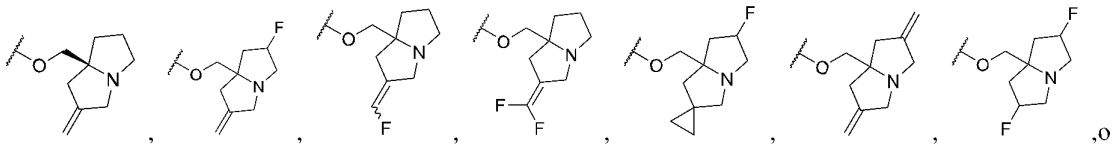
En donde,  es:

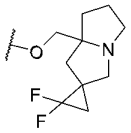


$R_4$ es:

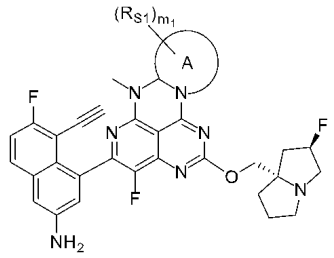


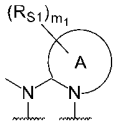
 es:

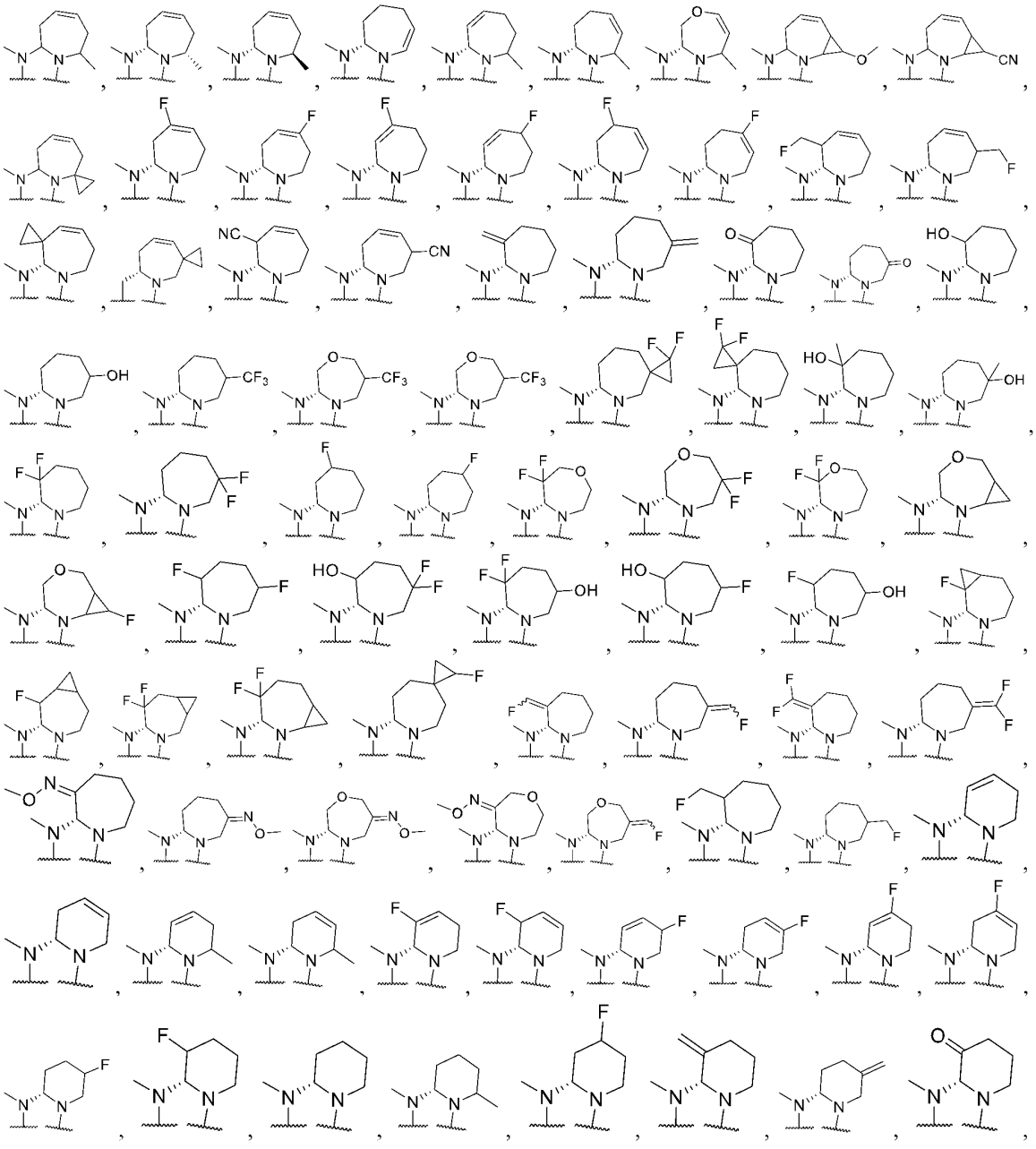


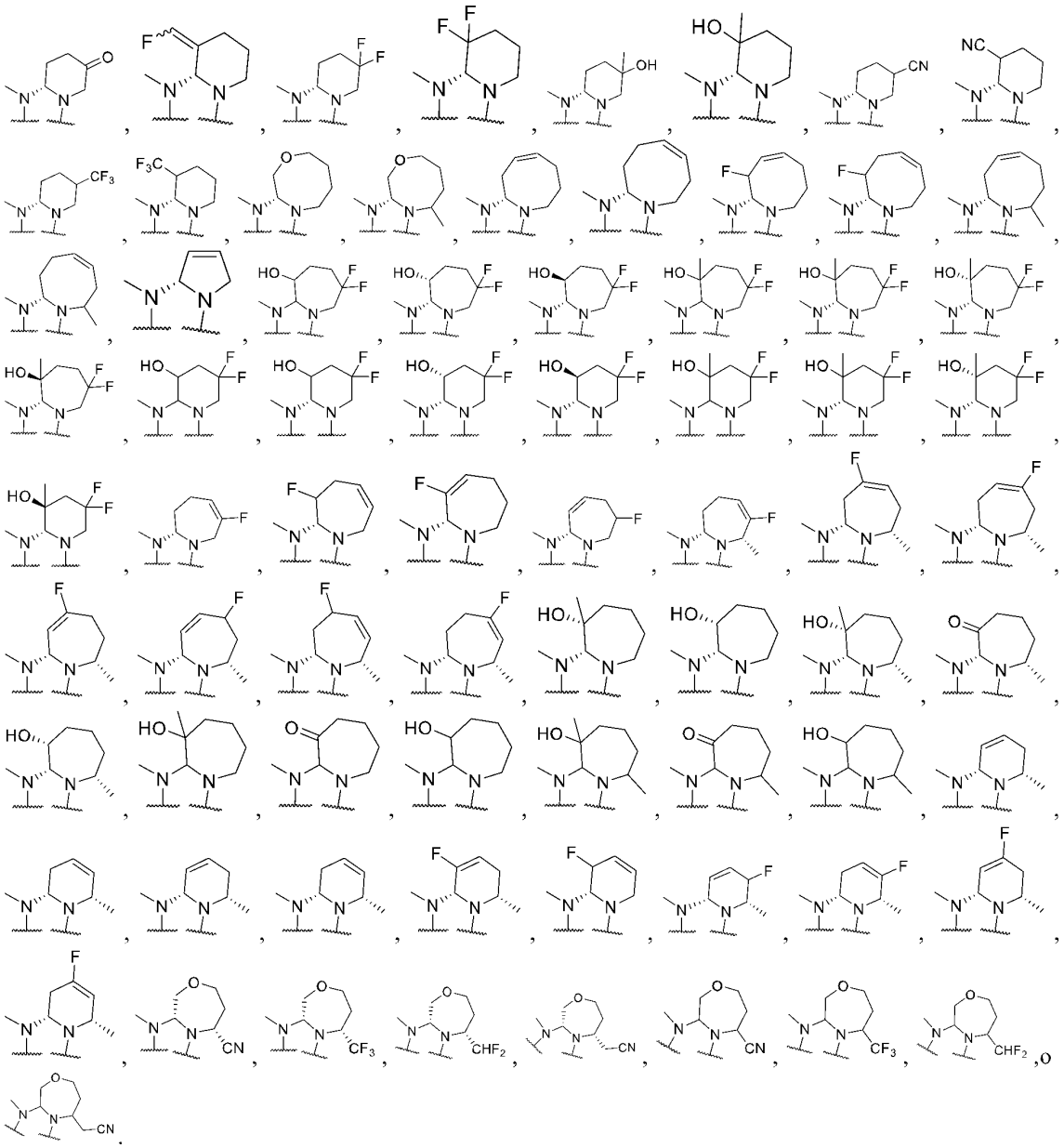


En algunas modalidades, el compuesto es:

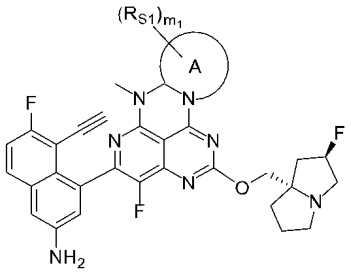


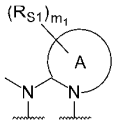
En donde,  es:

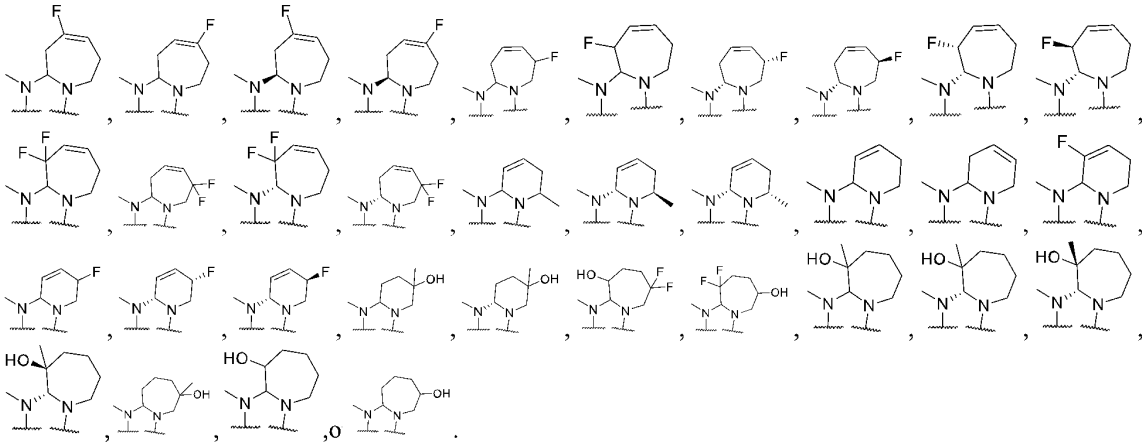




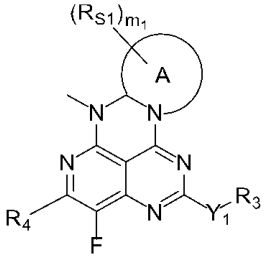
En algunas modalidades, el compuesto es:

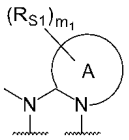


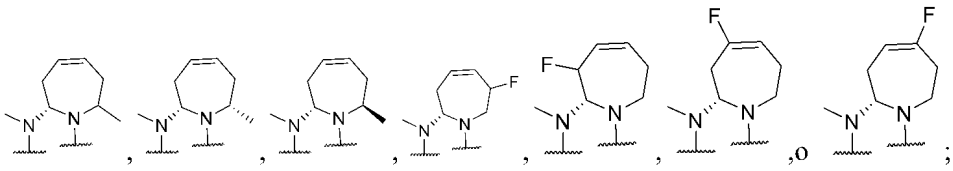
En donde,  es:



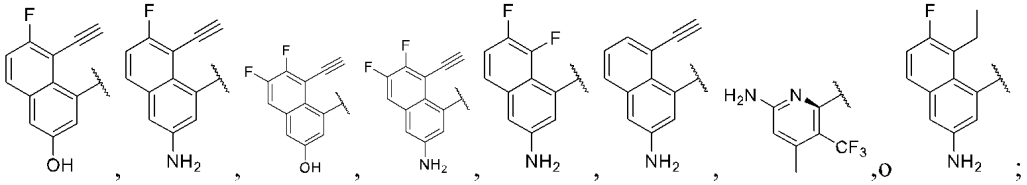
En algunas modalidades, el compuesto es:

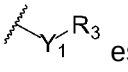


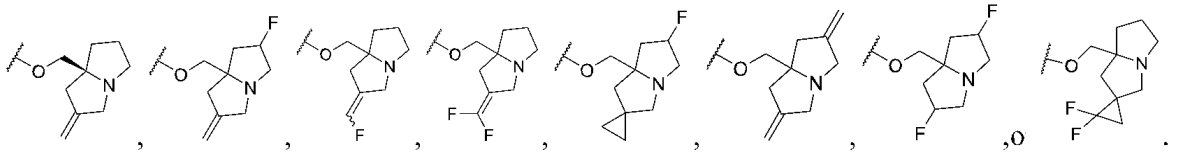
En donde,  es:



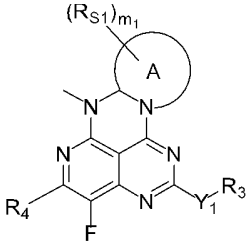
$R_4$ es:

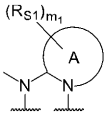


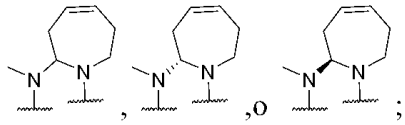
 es:



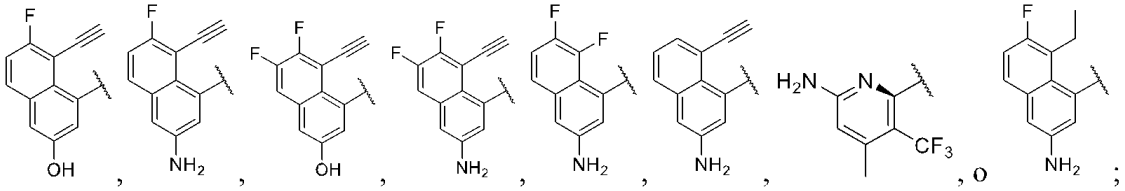
En algunas modalidades, el compuesto es:

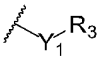


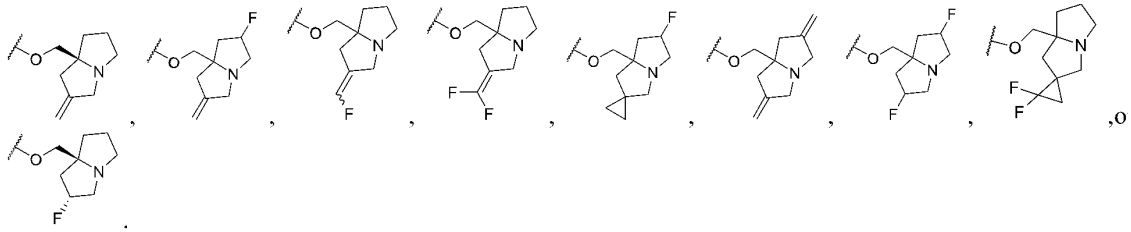
En donde,  es:



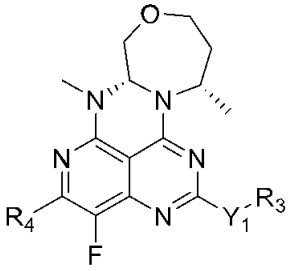
$R_4$ es:



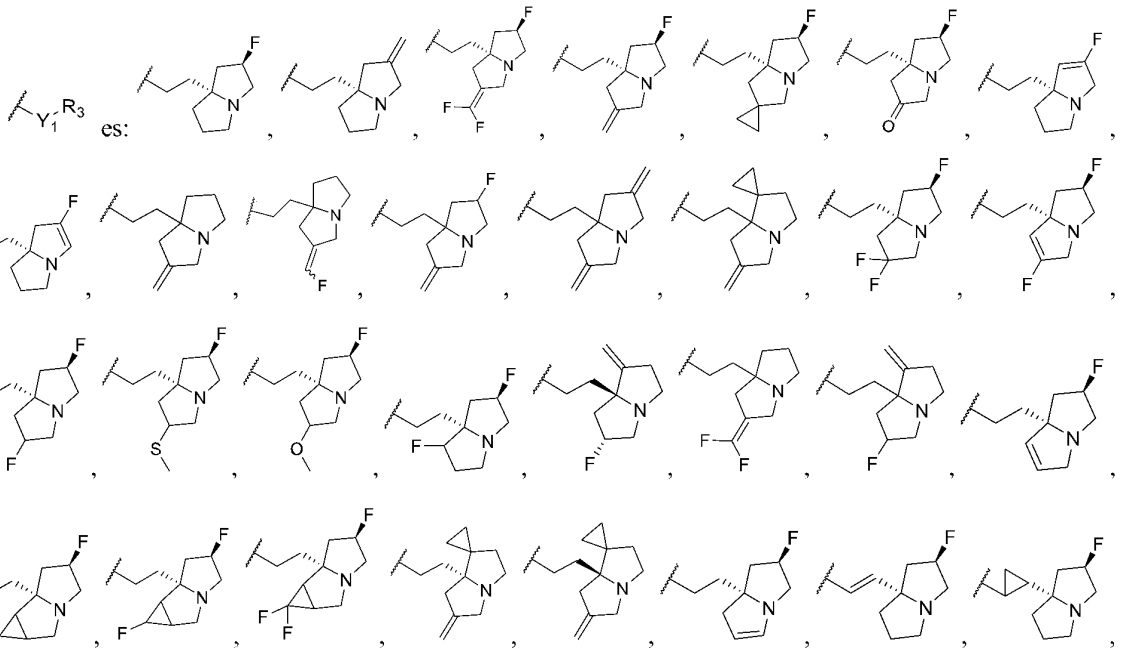
 es:

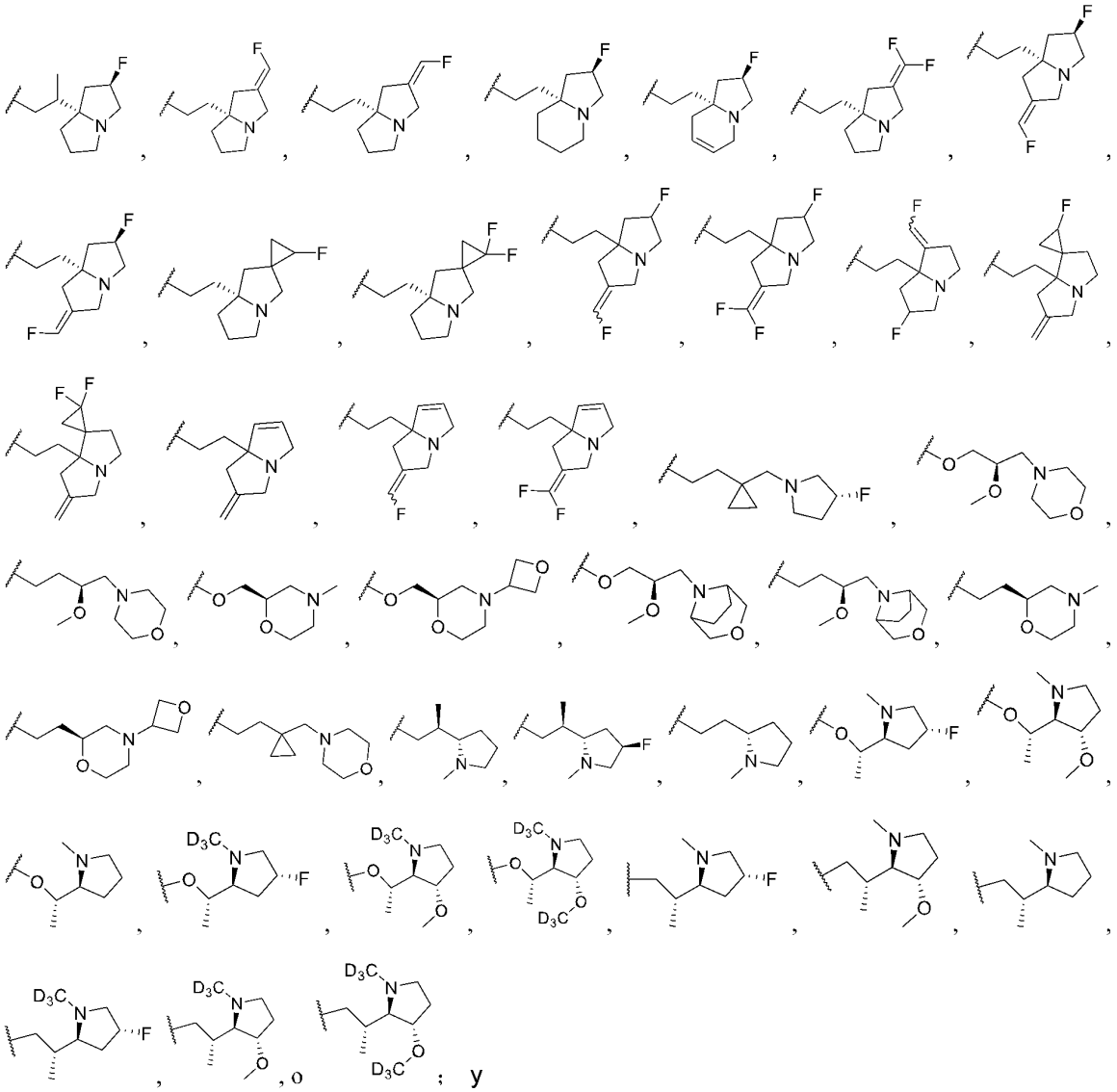


En algunas modalidades, el compuesto es:

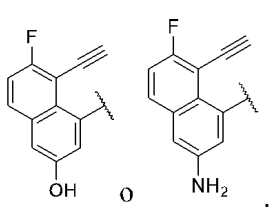


En donde,



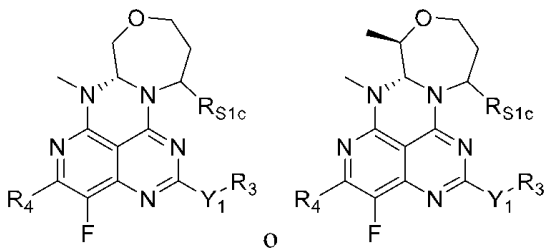


; y

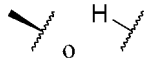


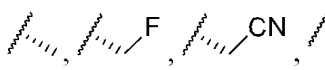
$R_4$ es:  .

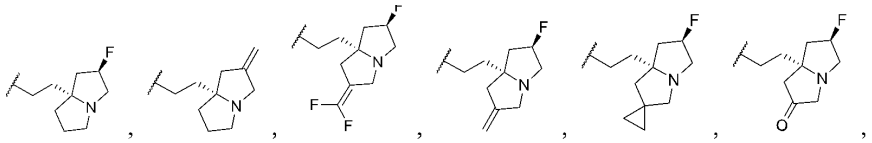
En algunas modalidades, el compuesto es:

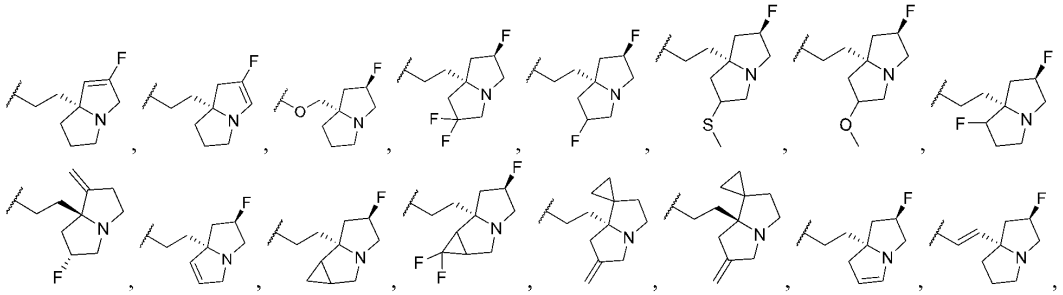


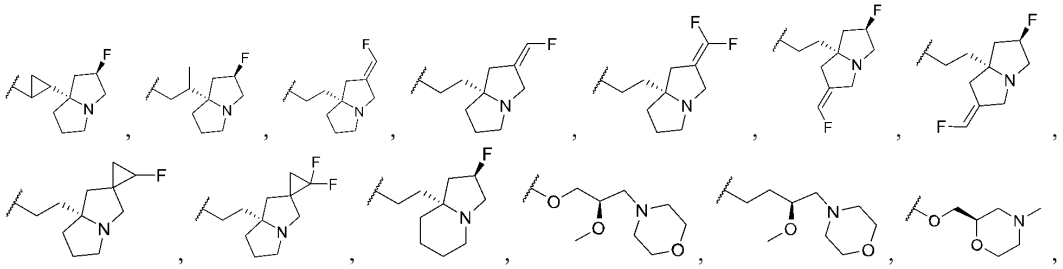
En donde,

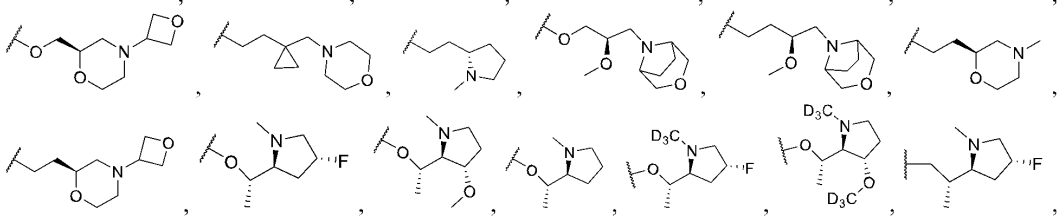
$R_{S1a}$ es:  ;

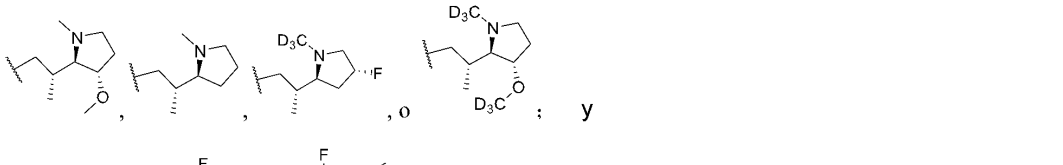
$R_{S1c}$ es:  ;

 es: 

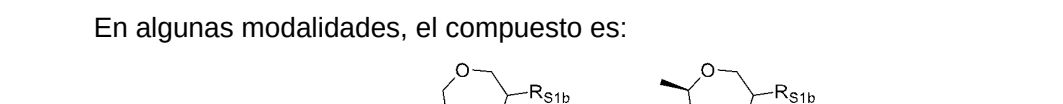






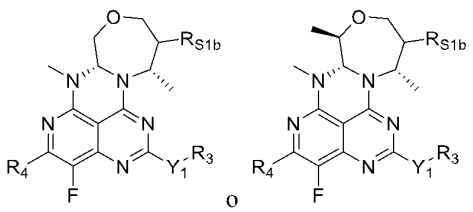




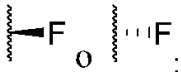


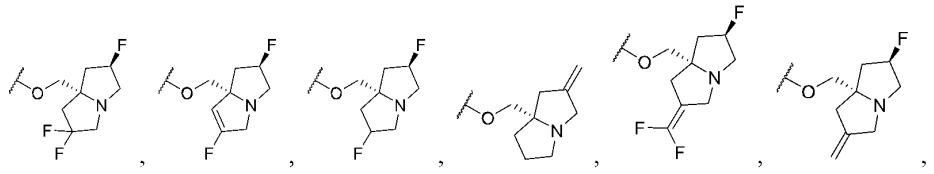
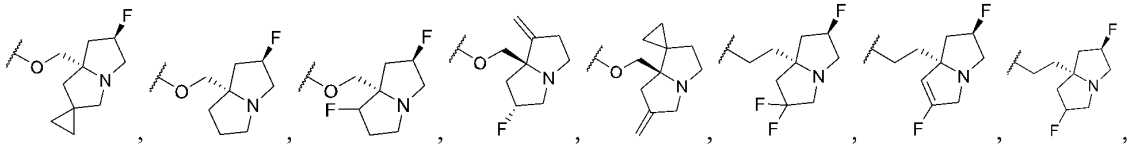
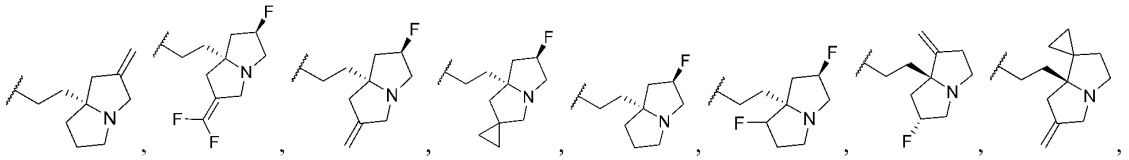
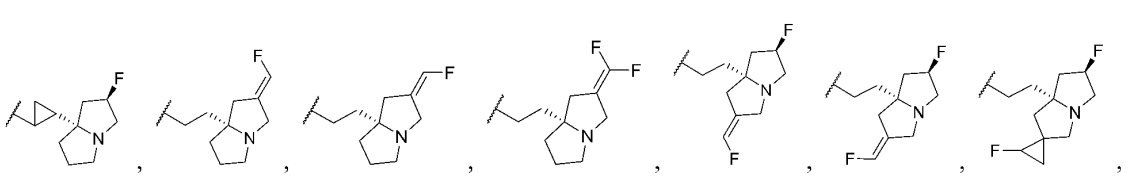
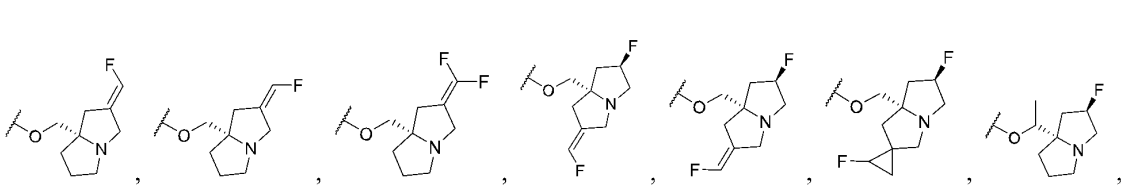
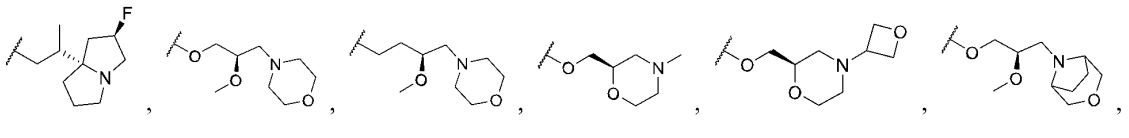
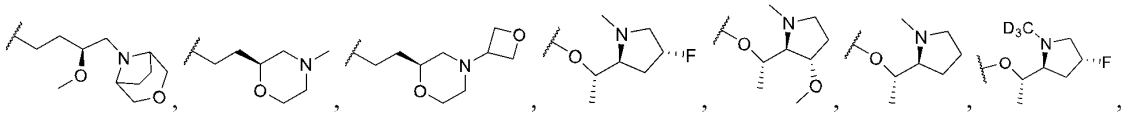
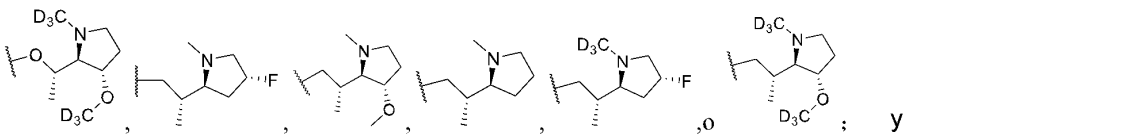
$R_4$ es:  .

En algunas modalidades, el compuesto es:

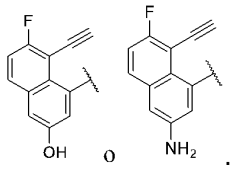


En donde,

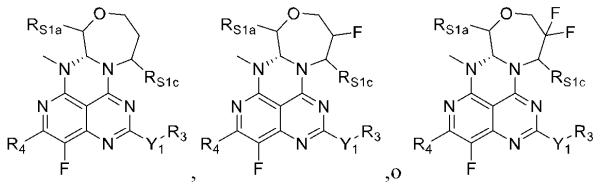
$R_{S1b}$ es:  ;

 es: 








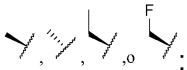
,o  ; y

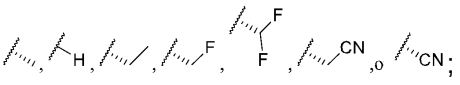
$R_4$ es:  .

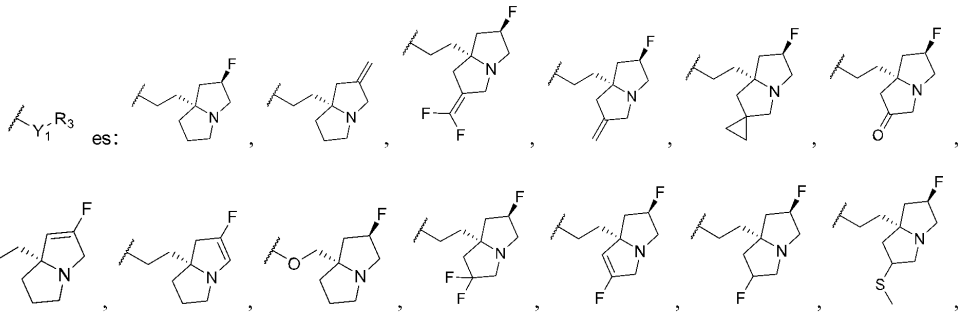
En algunas modalidades, el compuesto es:

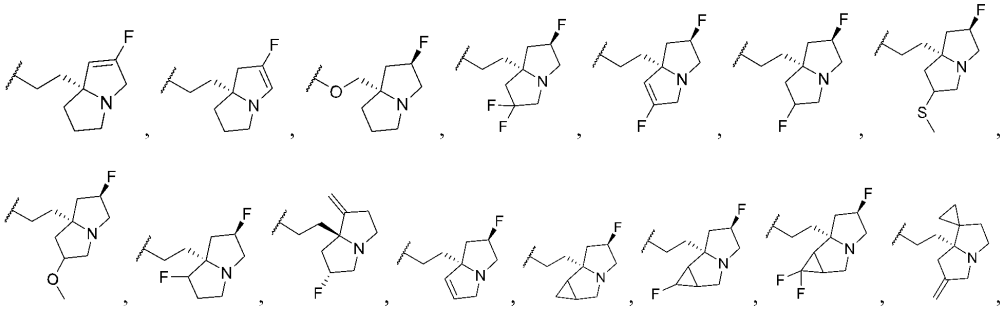


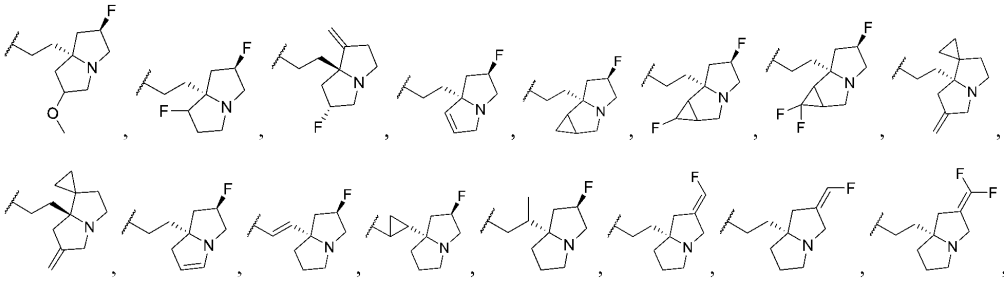
En donde,

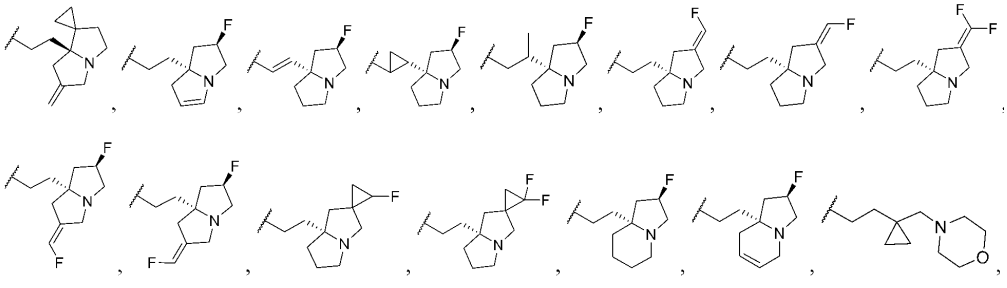
$R_{S1a}$ es:  ;

$R_{S1c}$ es:  ;

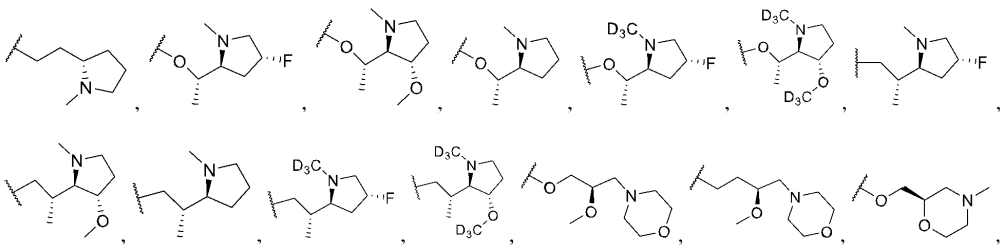


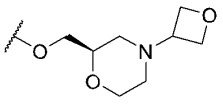
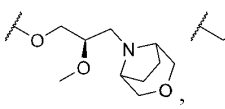
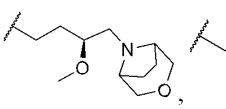
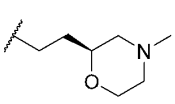
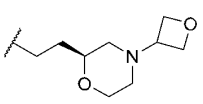




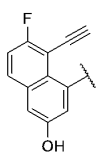
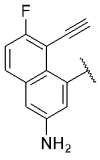




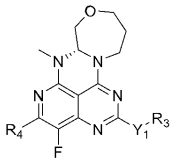






,o

; y

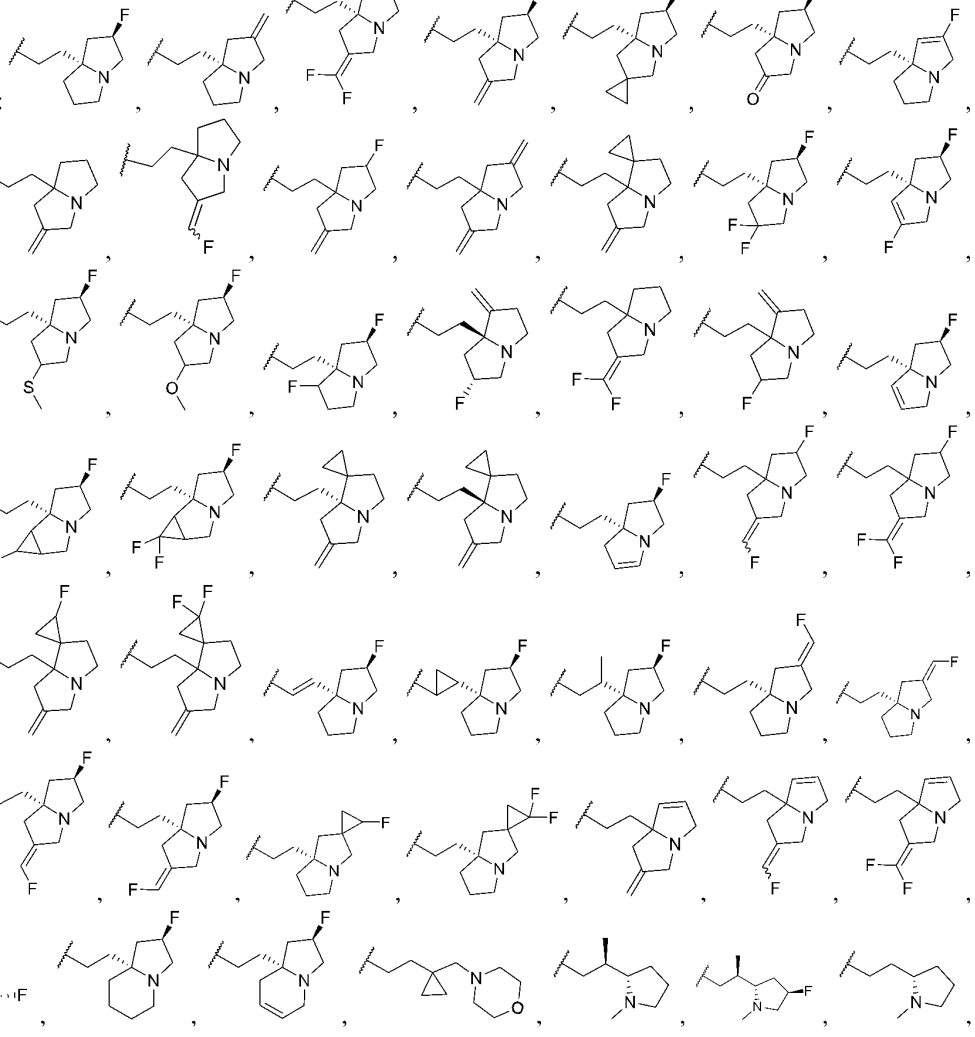
$R_4$ es:.

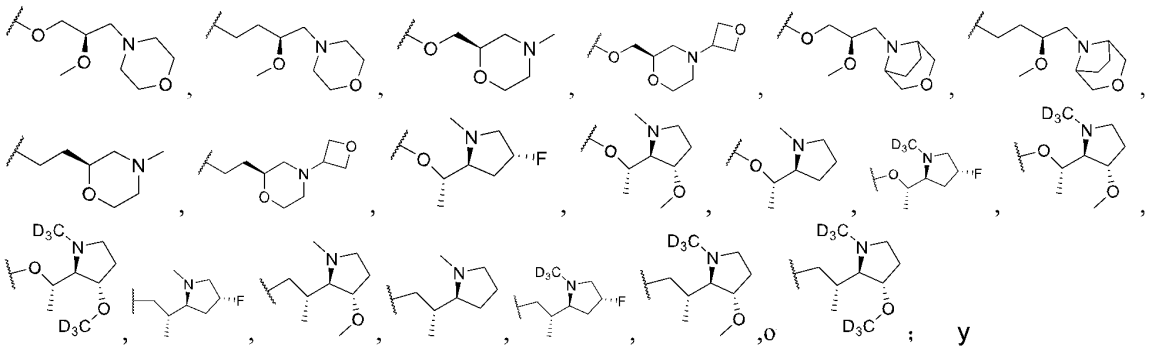

o


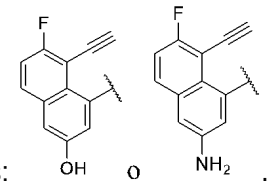
En algunas modalidades, el compuesto es:



En donde,

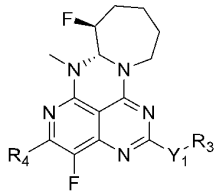

es:




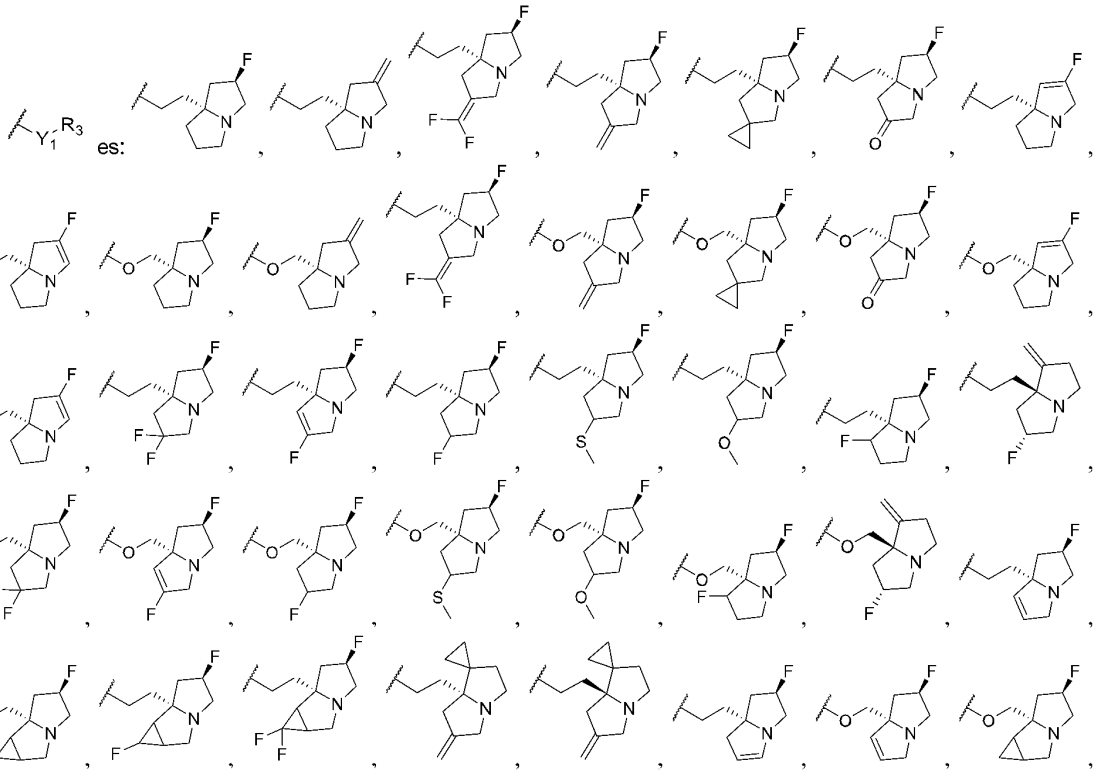


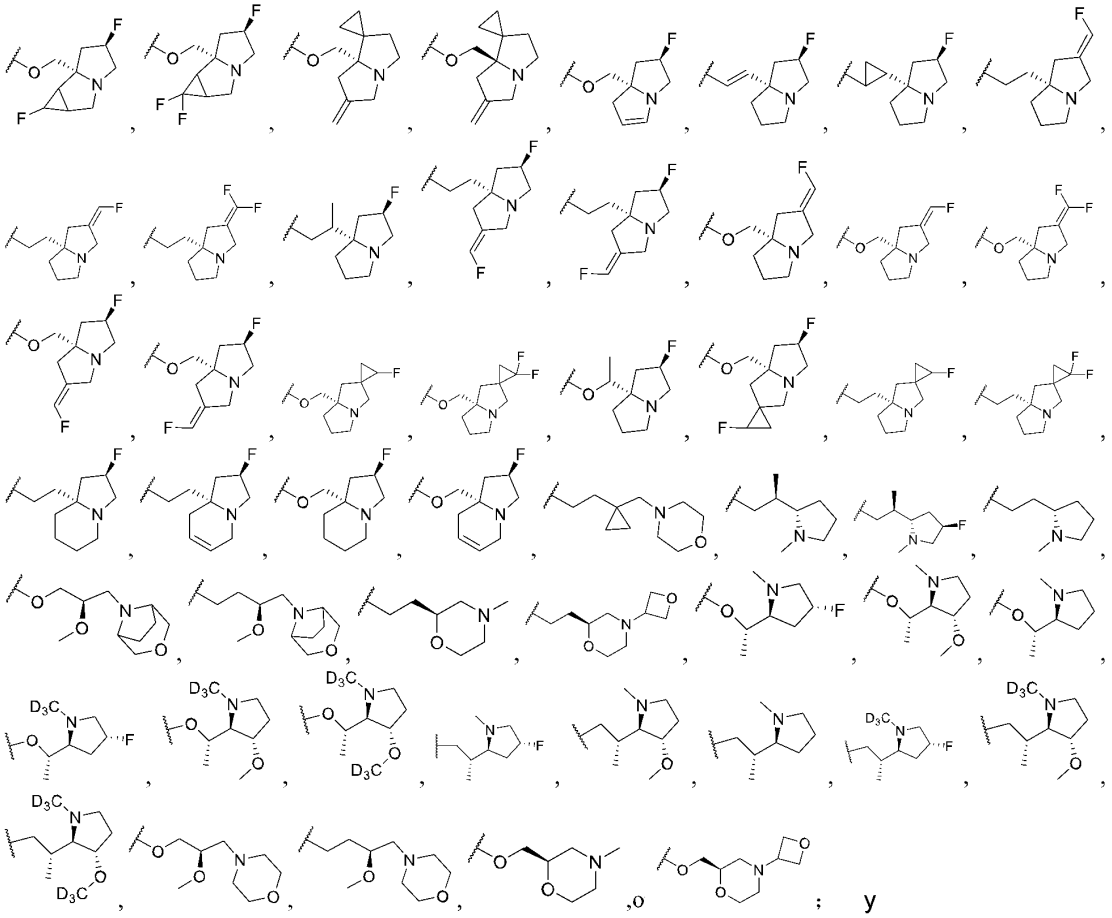
$R_4$ es:  o  .

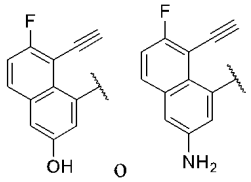
En algunas modalidades, el compuesto es:



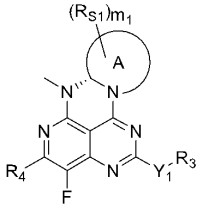
En donde,



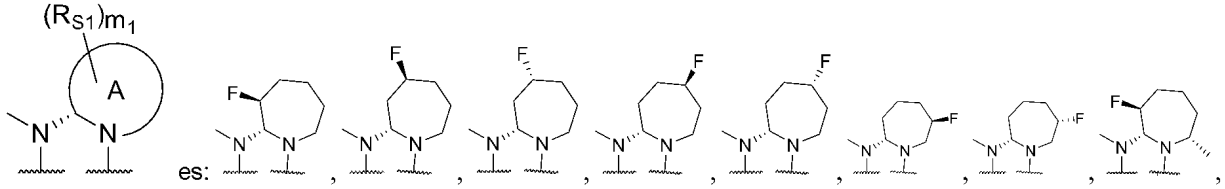


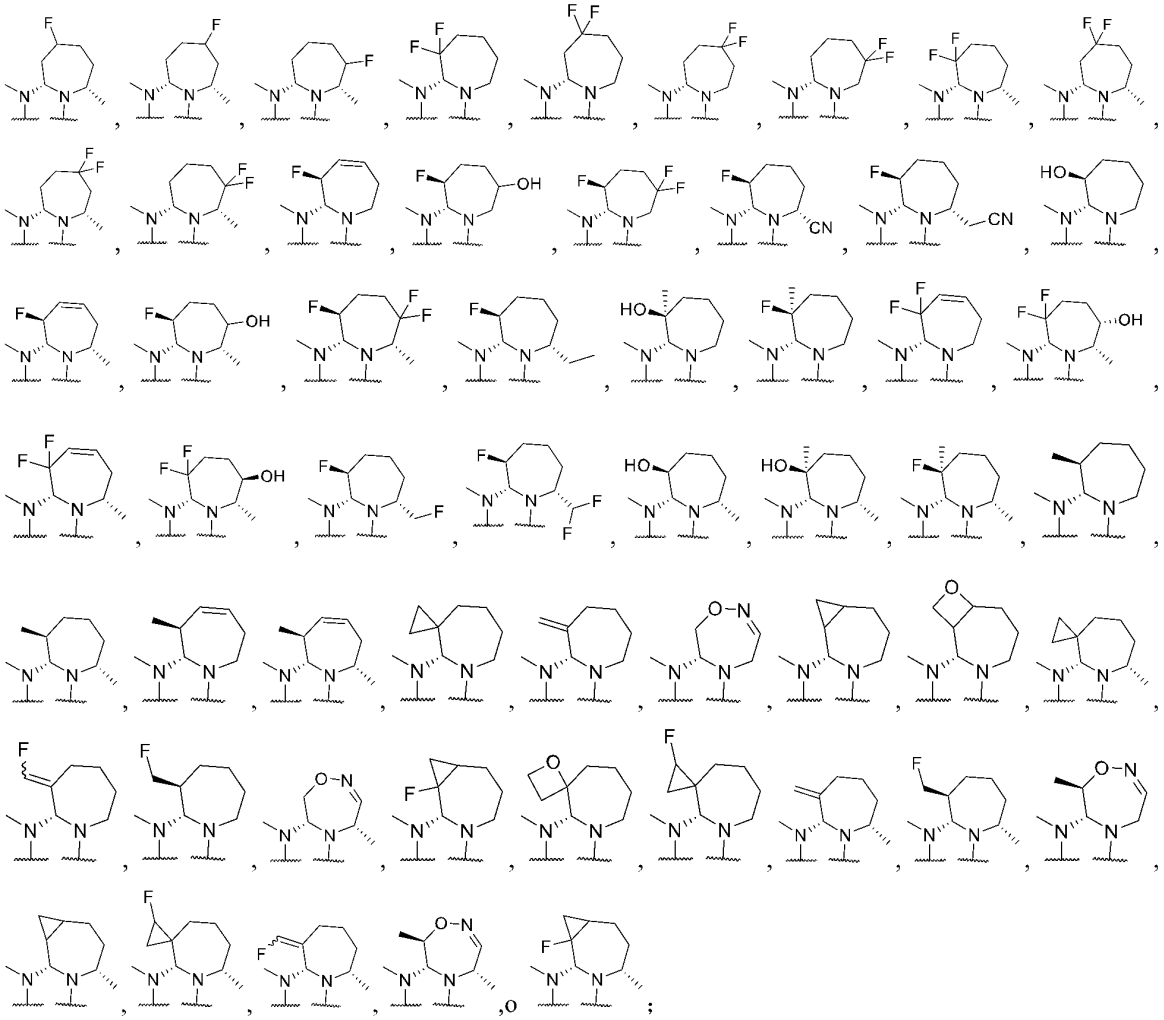
$R_4$ es:  .

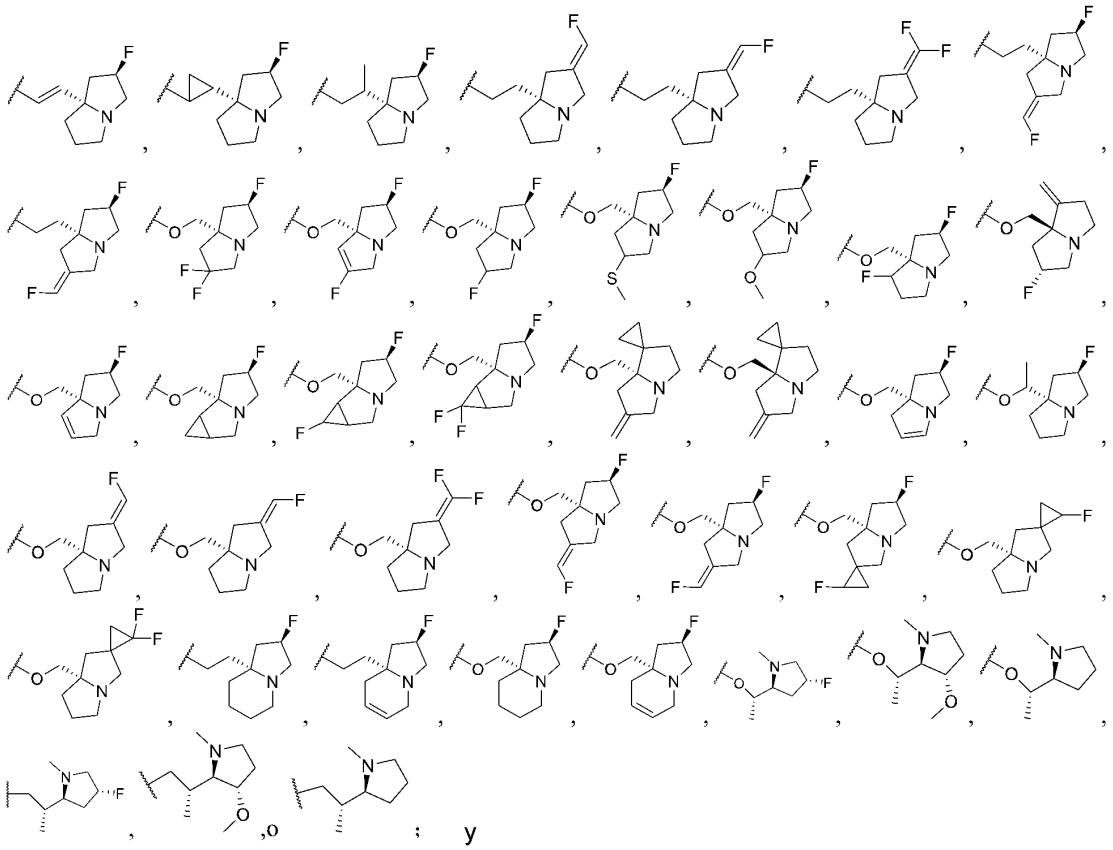
En algunas modalidades, el compuesto es:



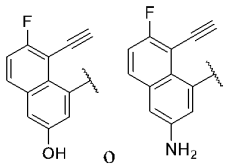
En donde,





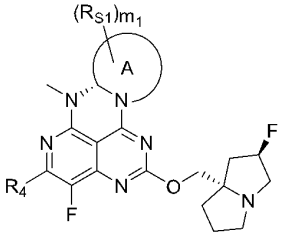


; y

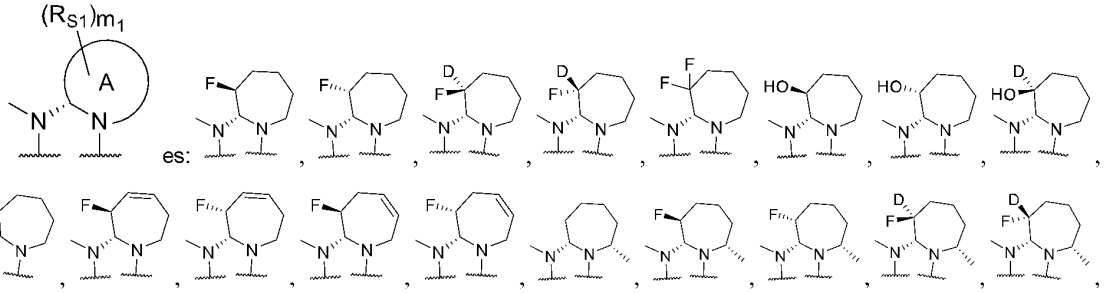


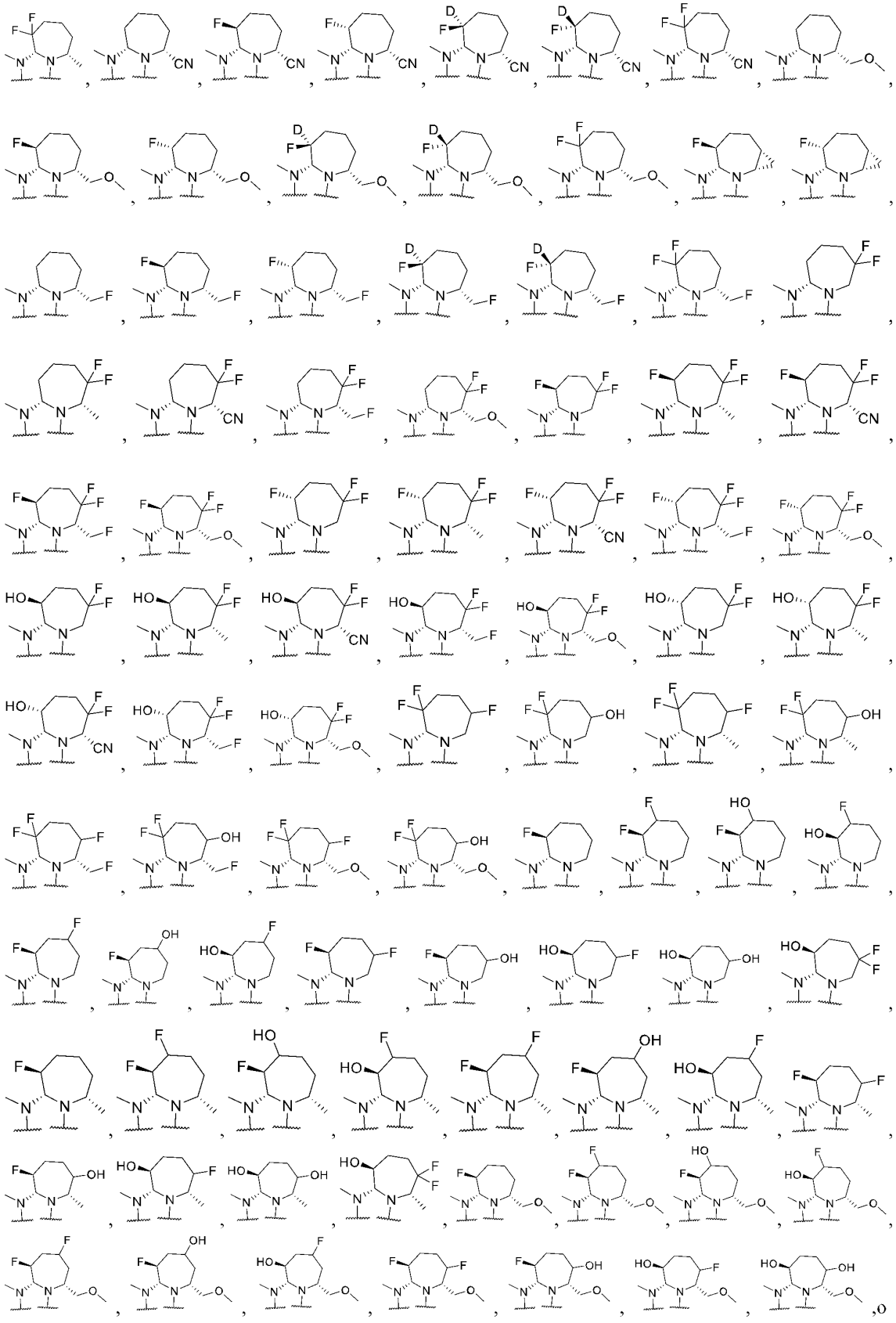
$R_4$ es:

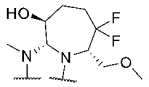
En algunas modalidades, el compuesto es:

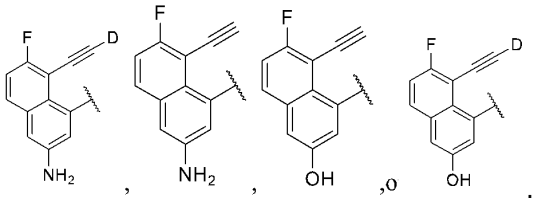


En donde,

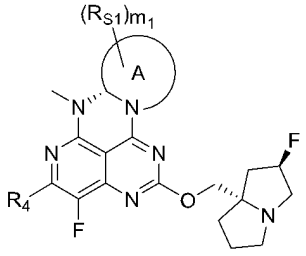




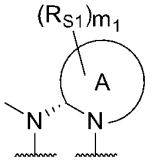
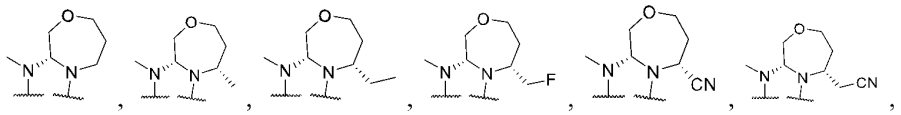
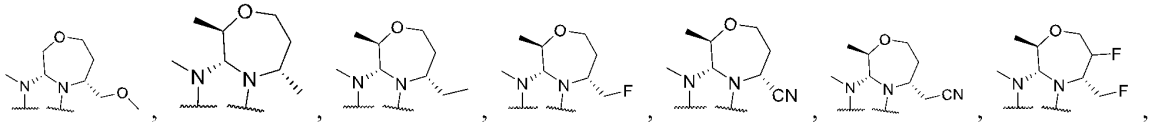
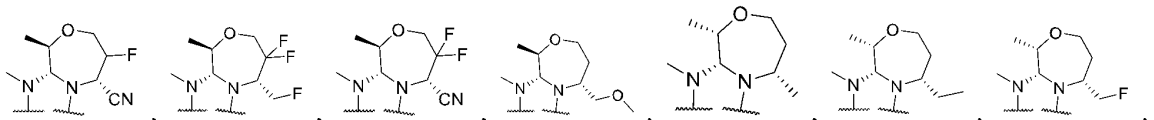
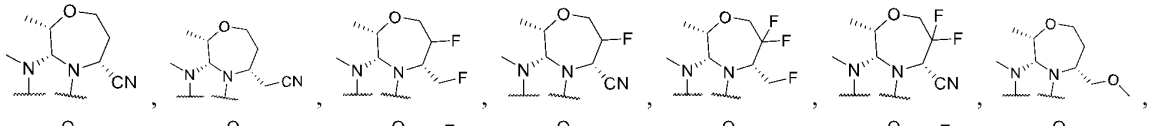
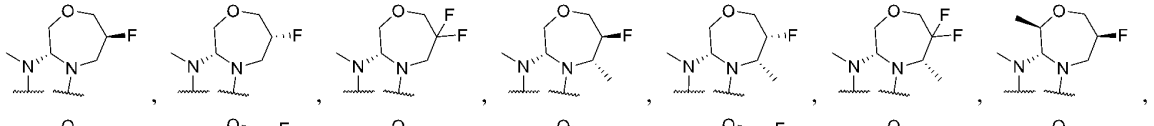
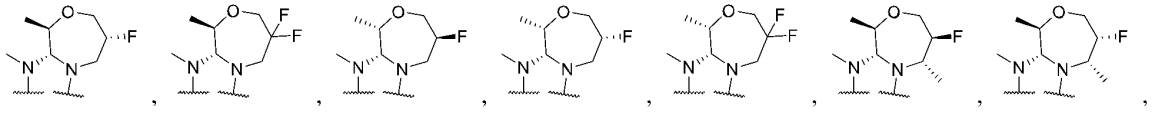
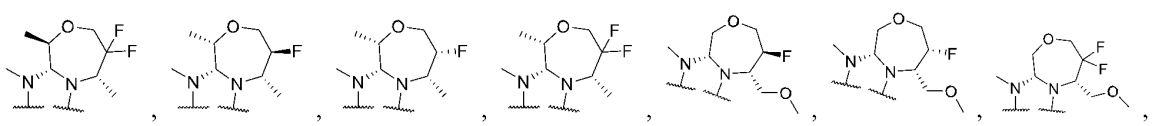

; y

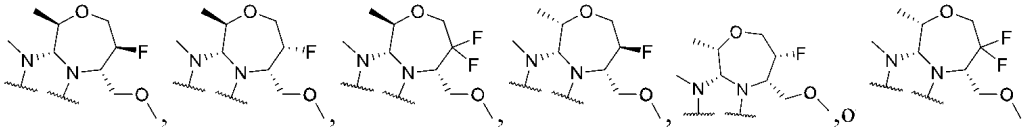
$R_4$ es: 
.

En algunas modalidades, el compuesto es:

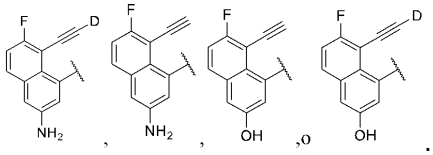


En donde,

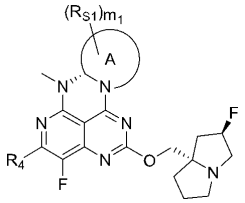

es: 








; y

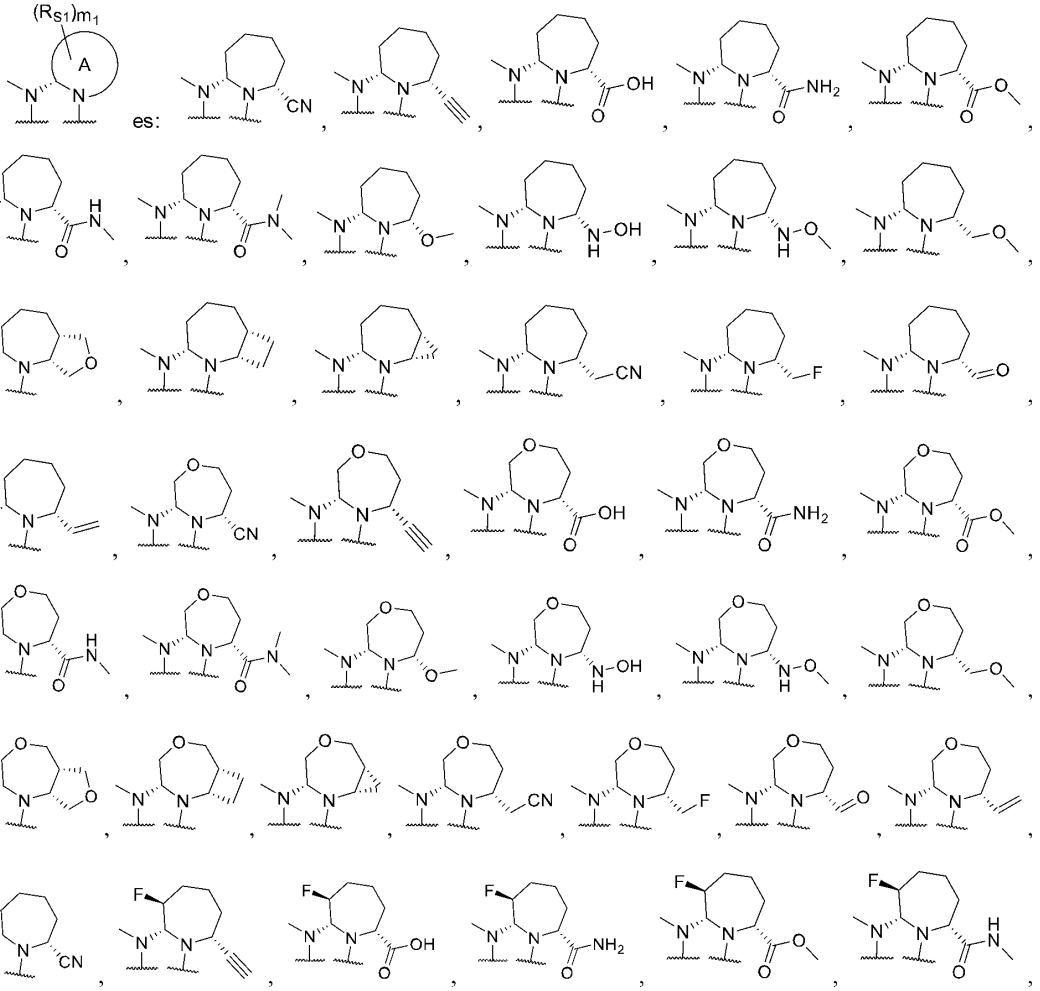
$R_4$ es:

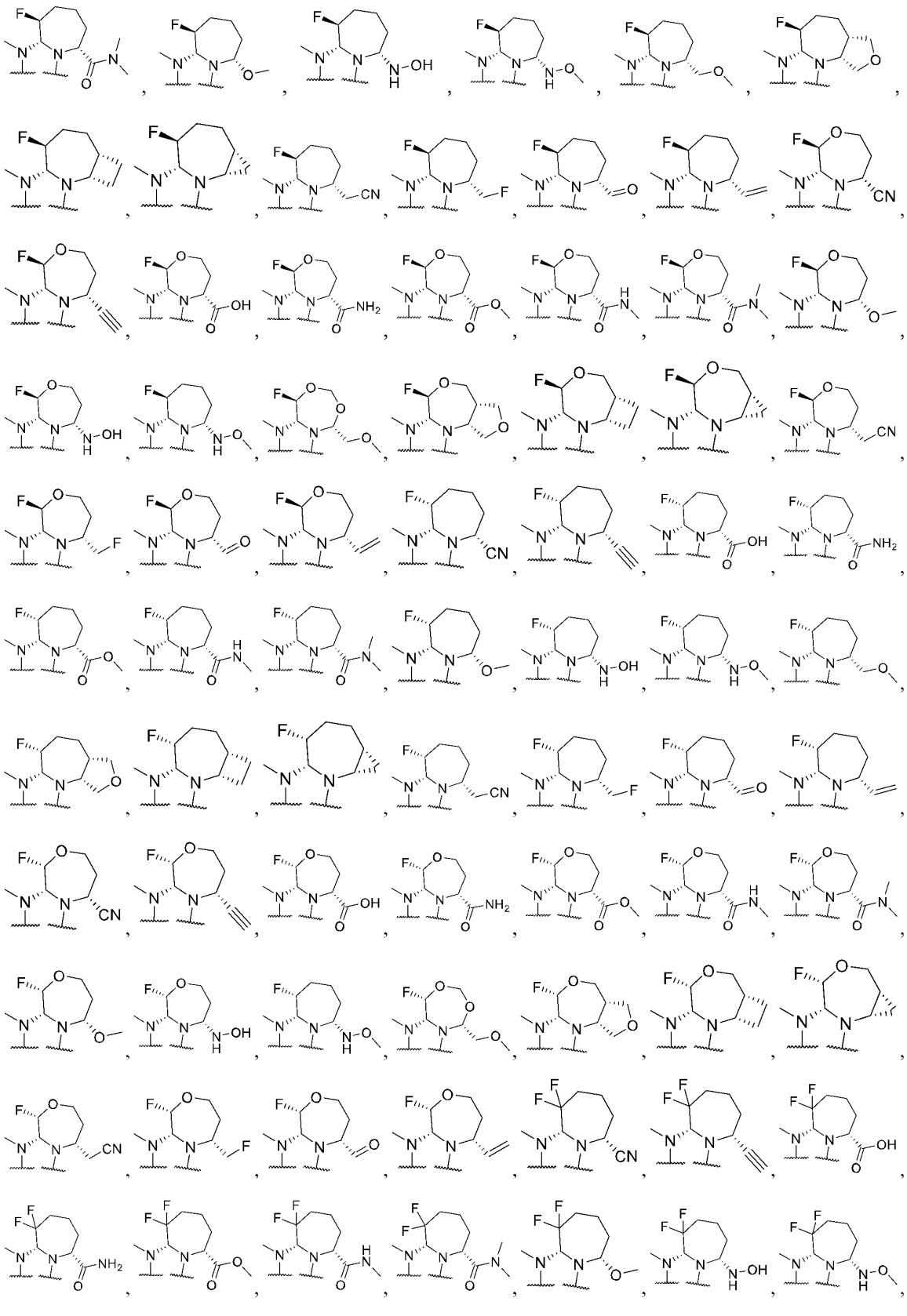

.

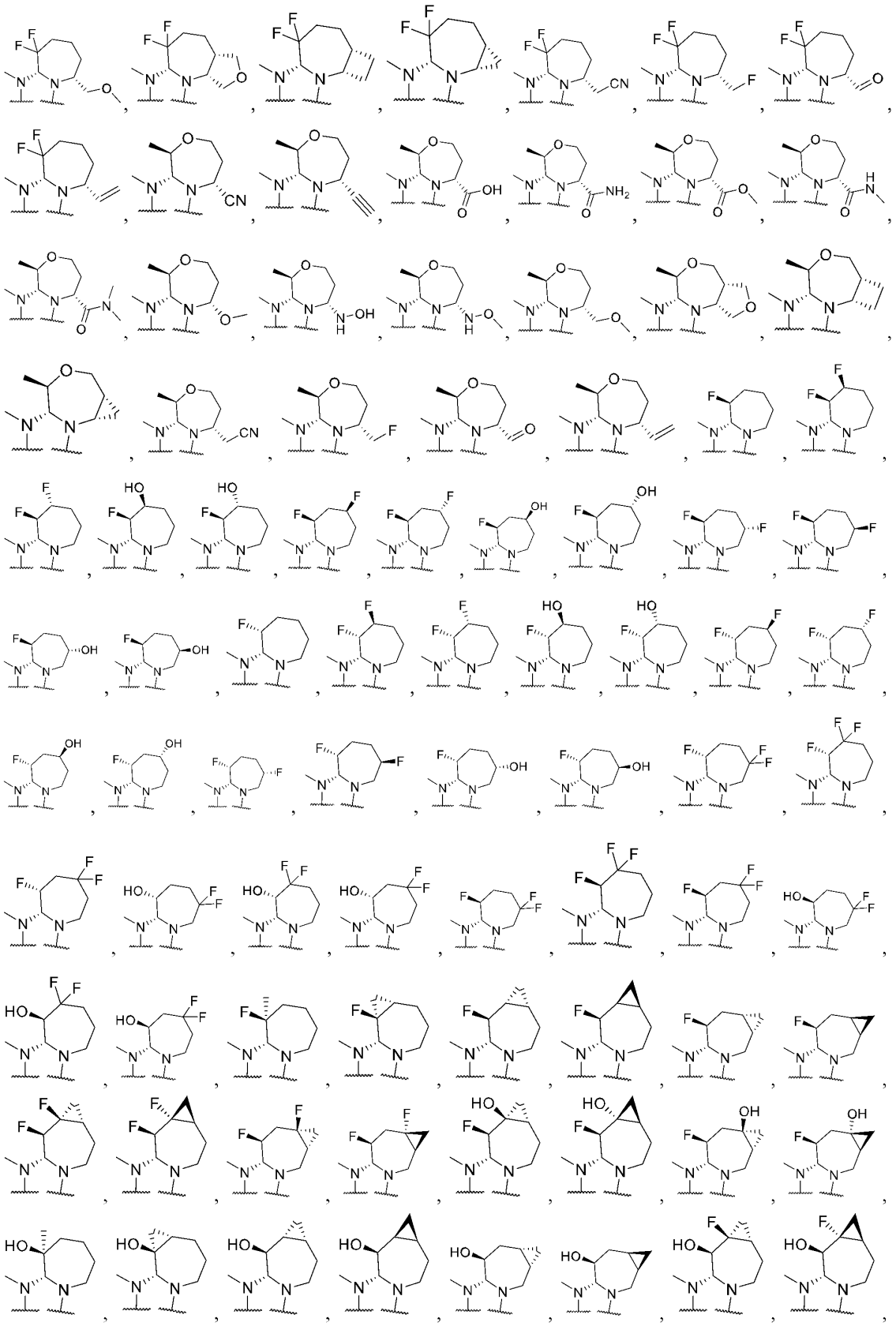
En algunas modalidades, el compuesto es:

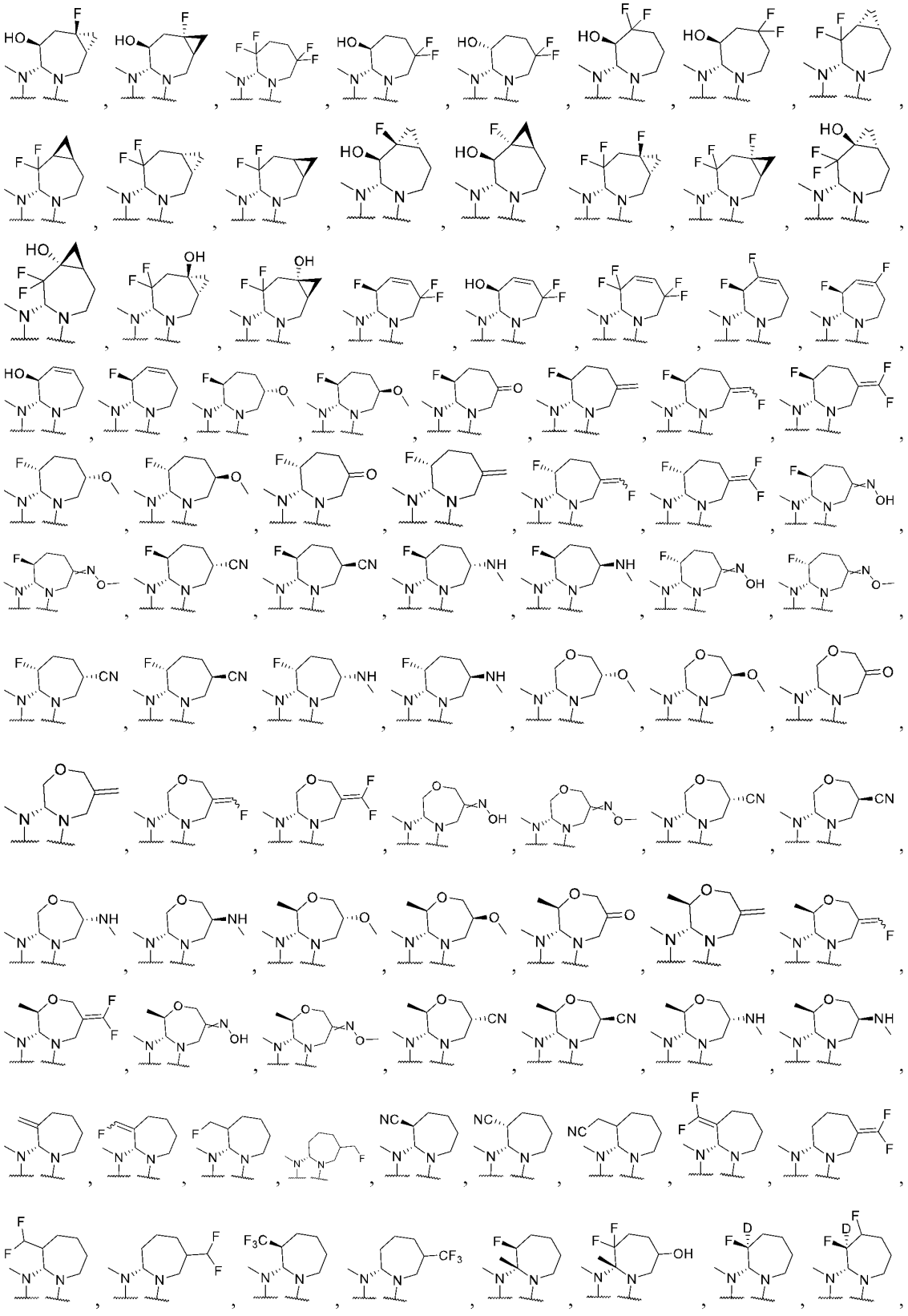


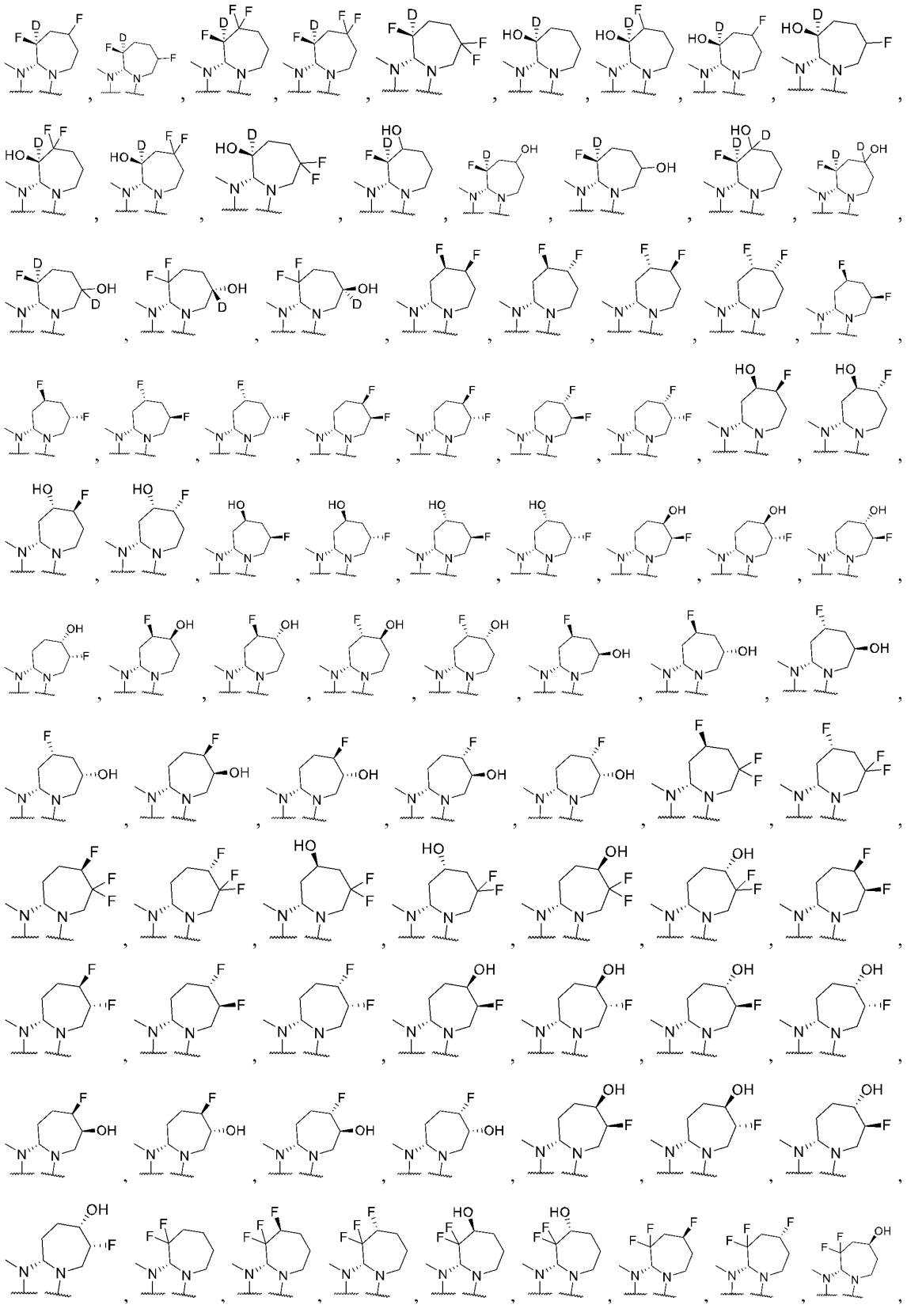
En donde,

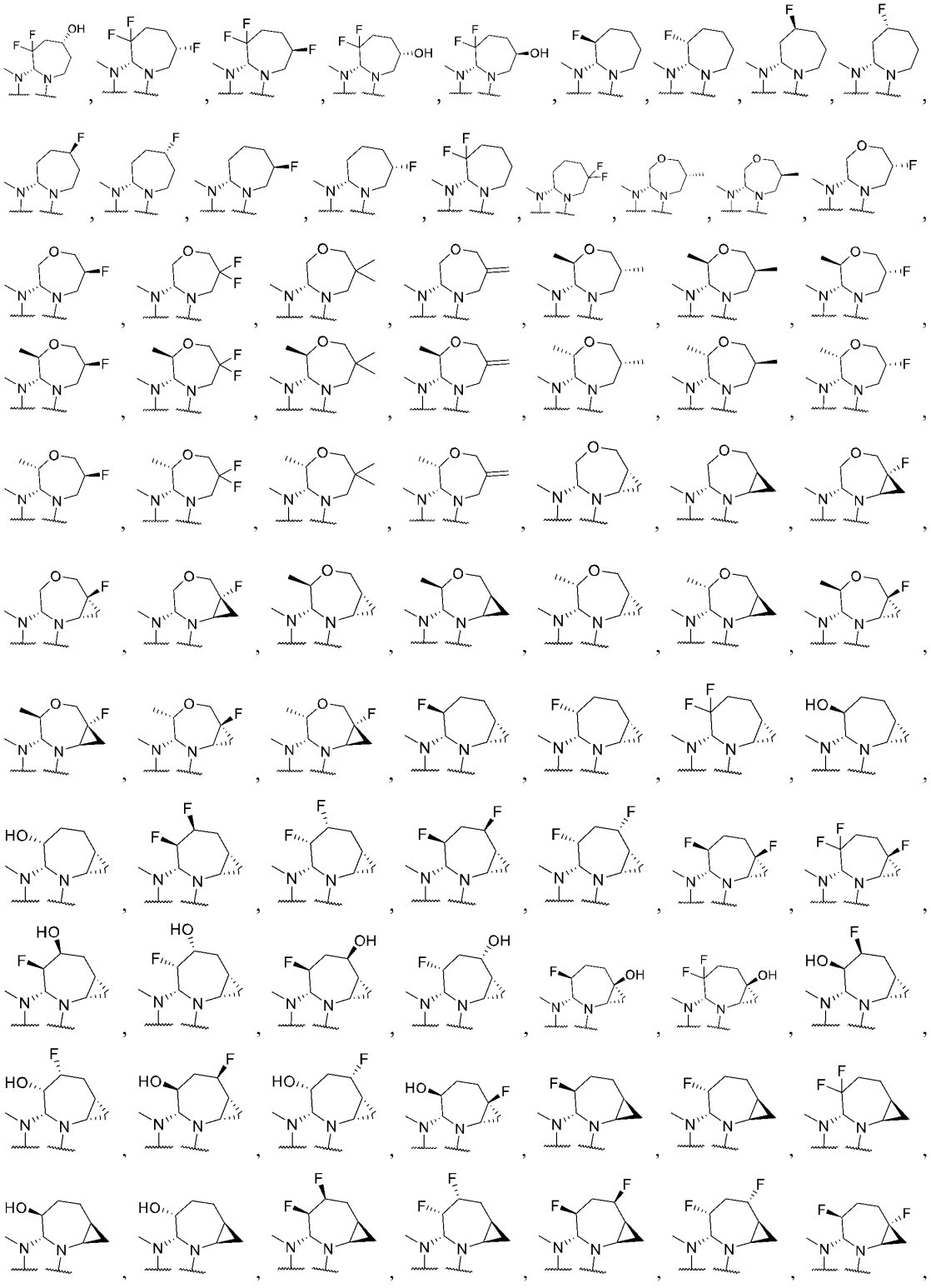


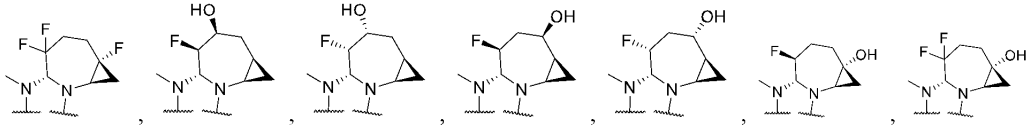


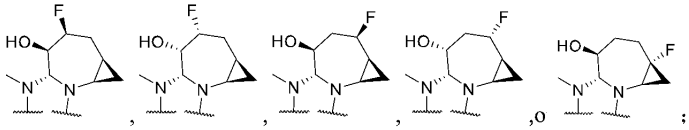


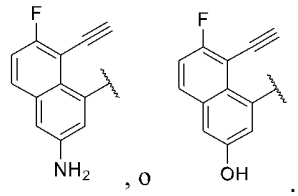






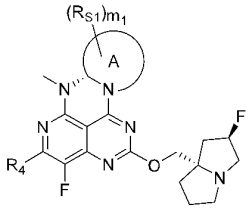




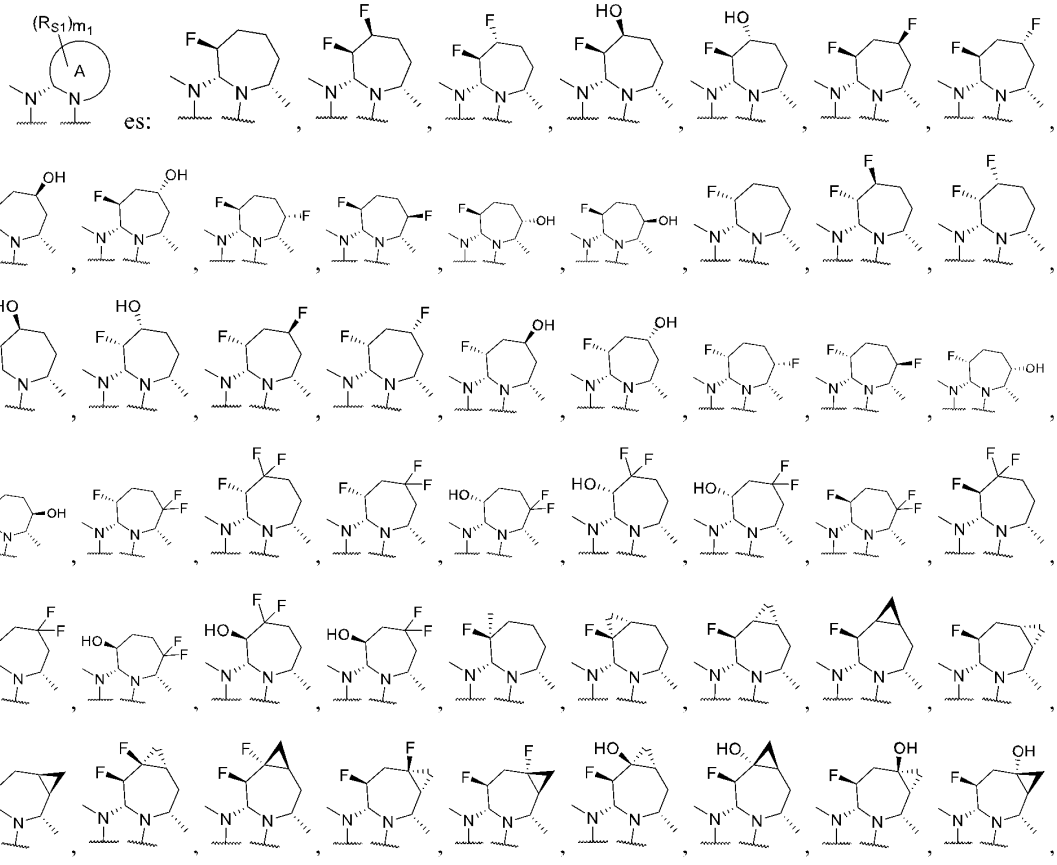


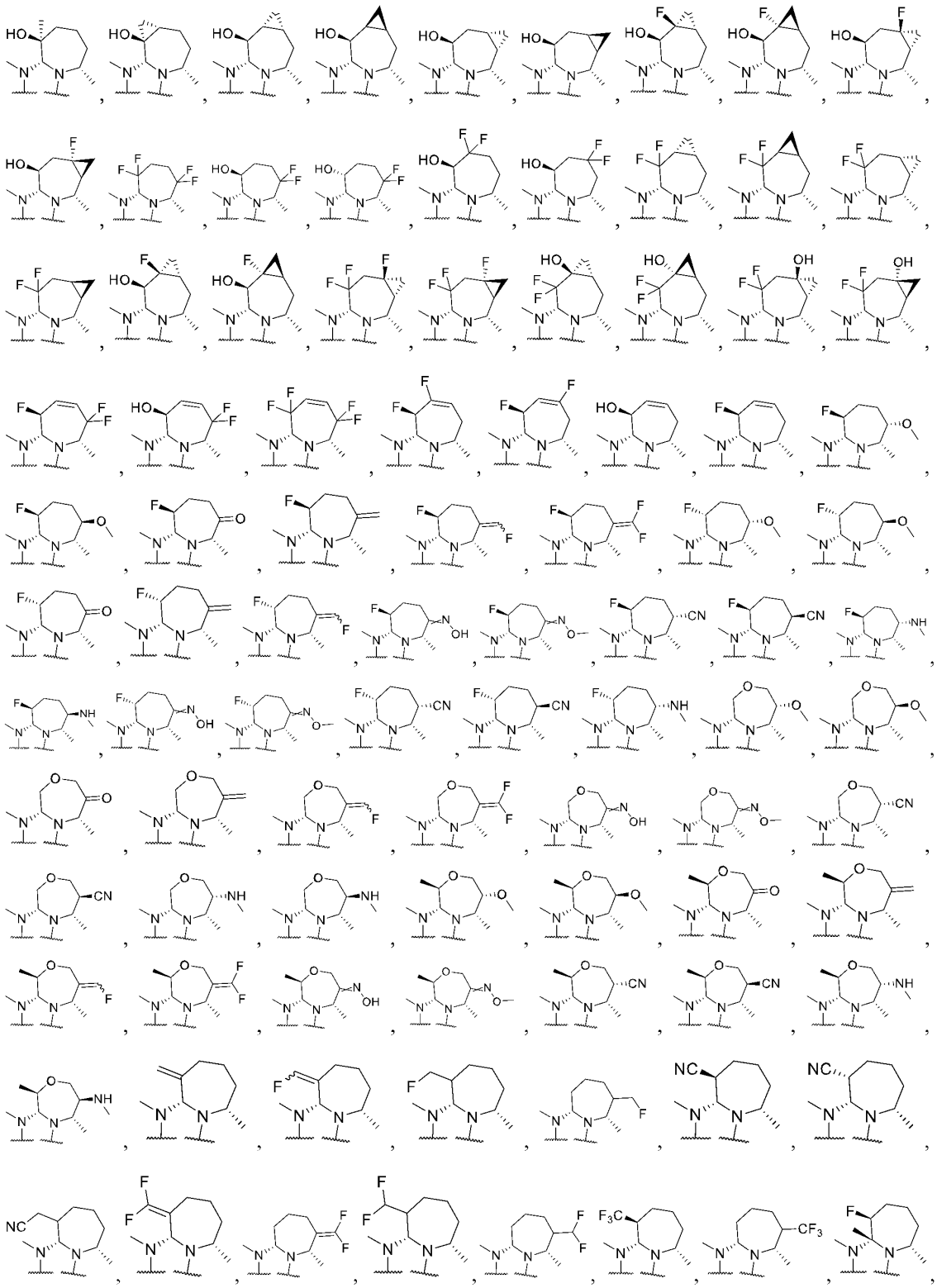
$R_4$ es: , o .

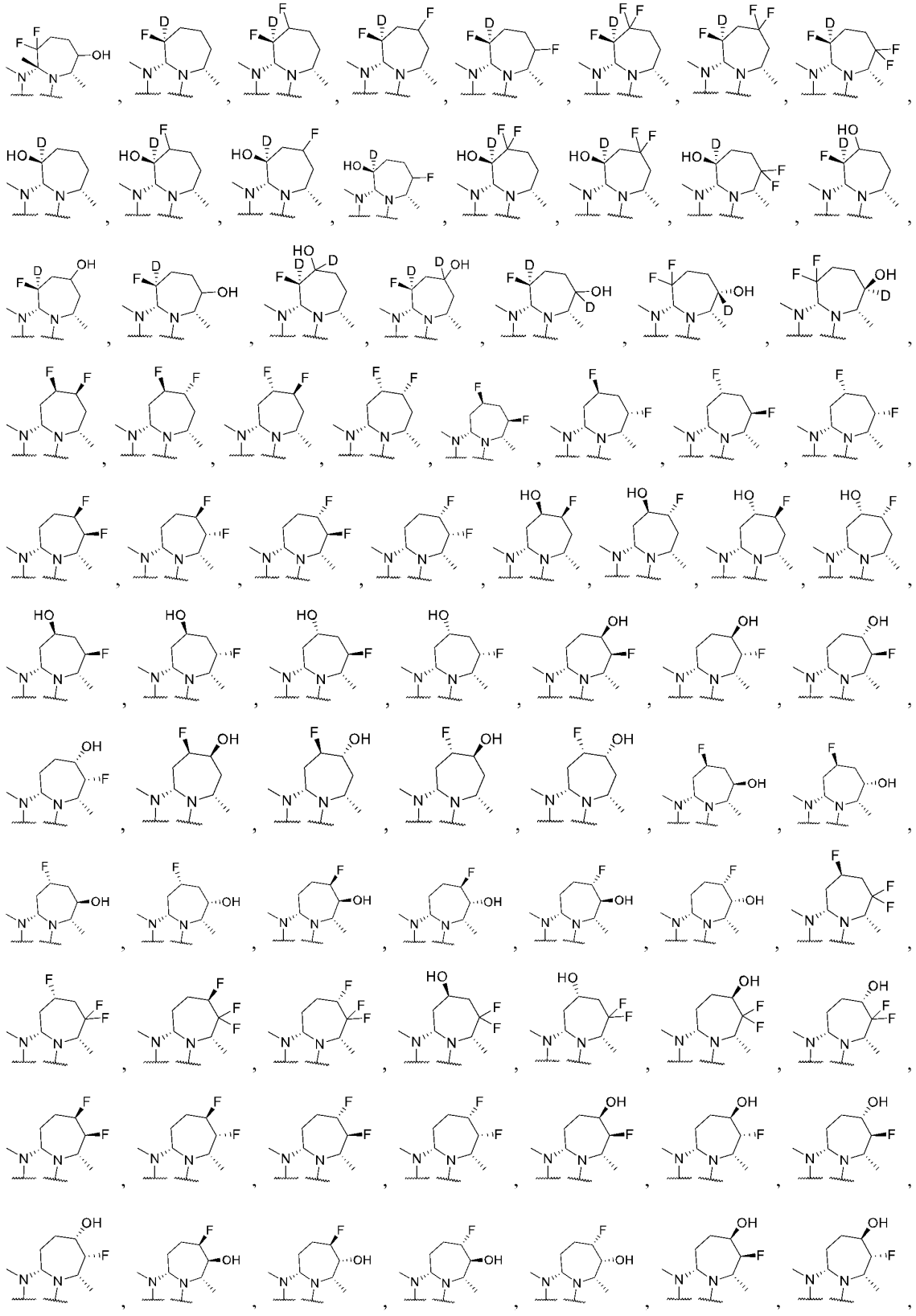
En algunas modalidades, el compuesto es:

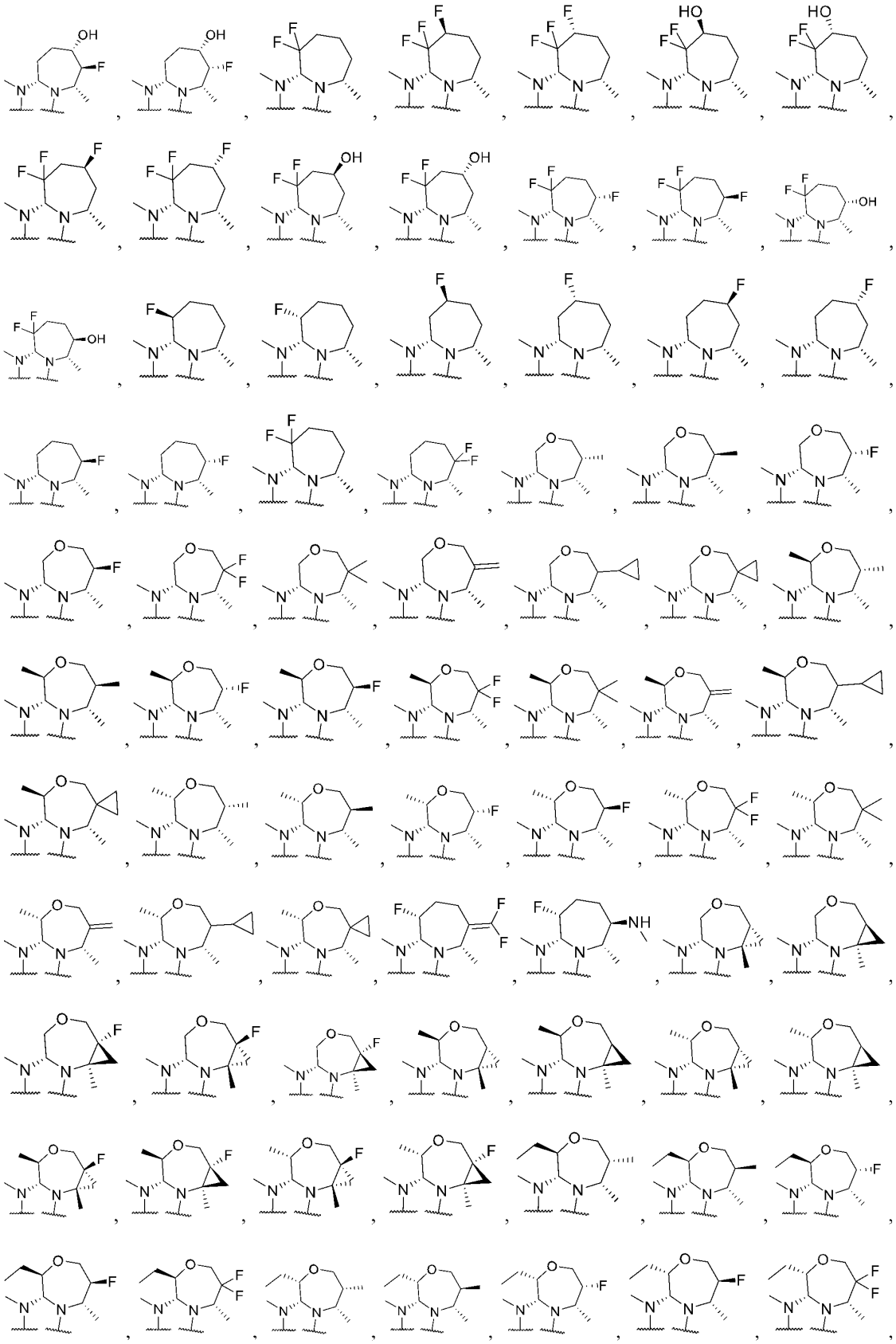


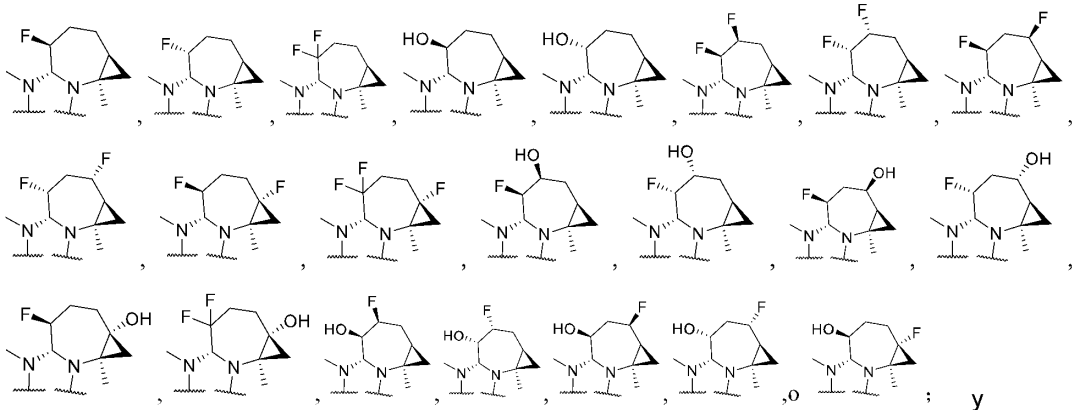
En donde,

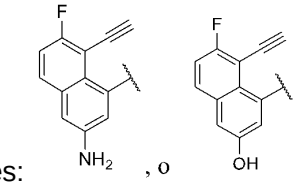






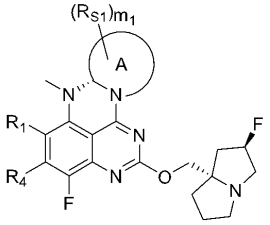




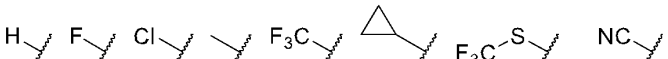


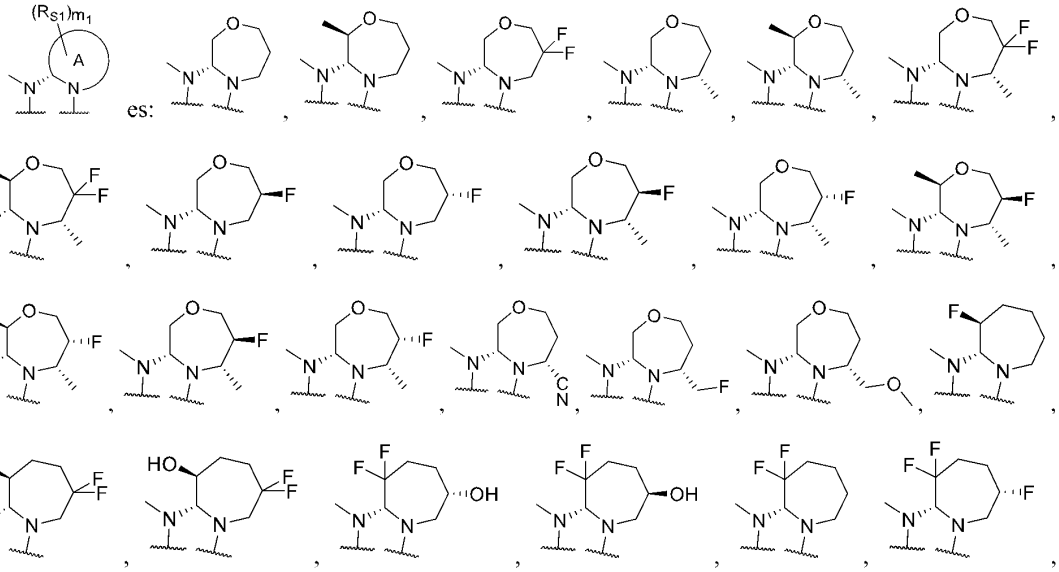
$R_4$ es: , o .

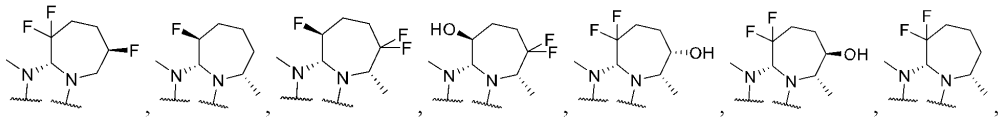
En algunas modalidades, el compuesto es:

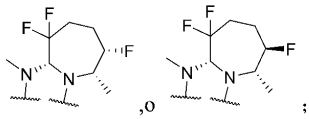


En donde,

R1 es:  ;

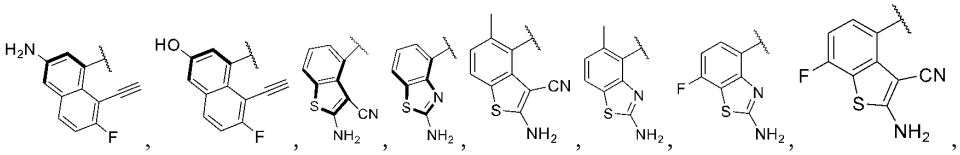
es: 

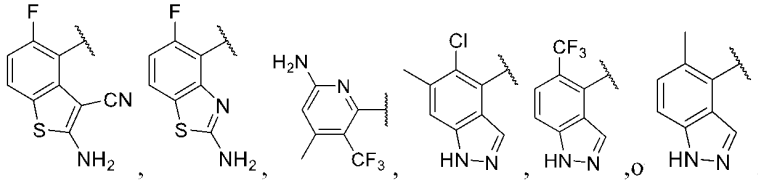




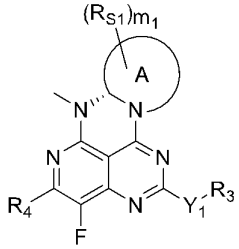
y

$R_4$ es:

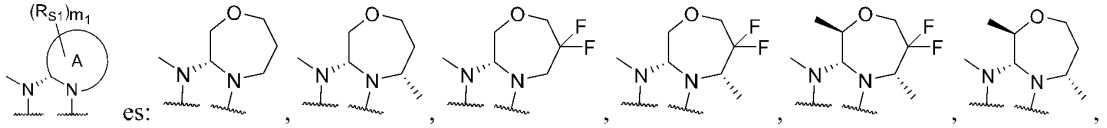


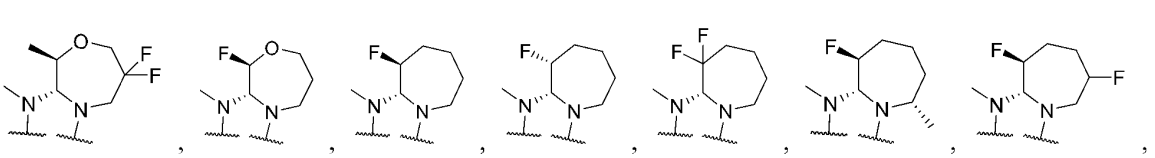


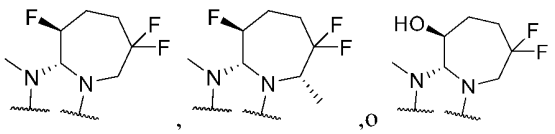
En algunas modalidades, el compuesto es:

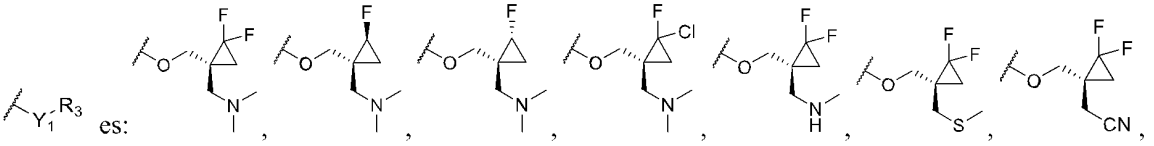


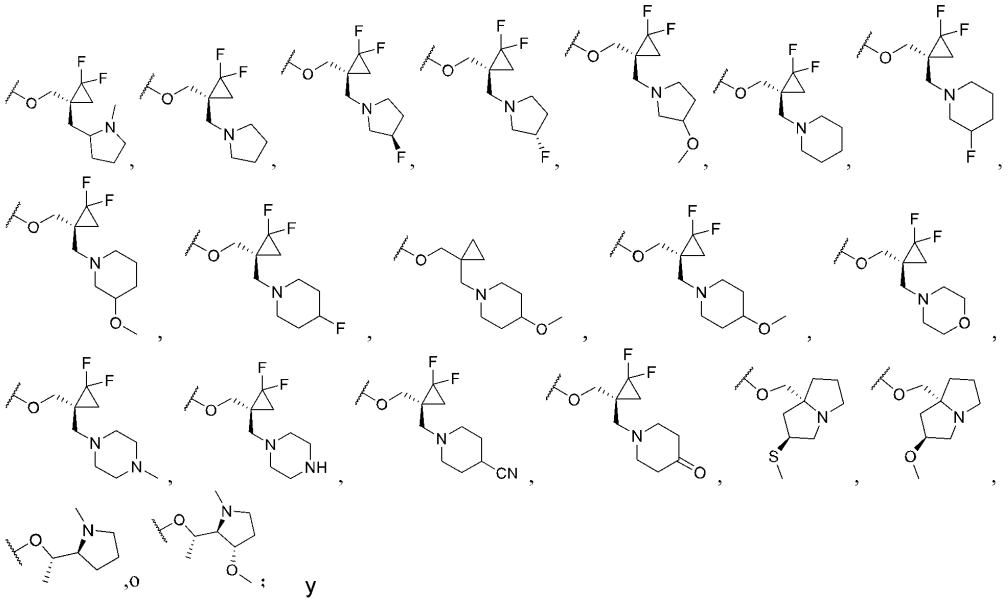
En donde,

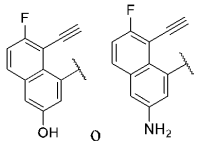




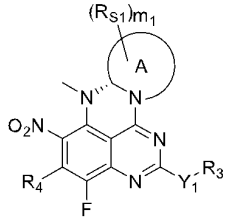




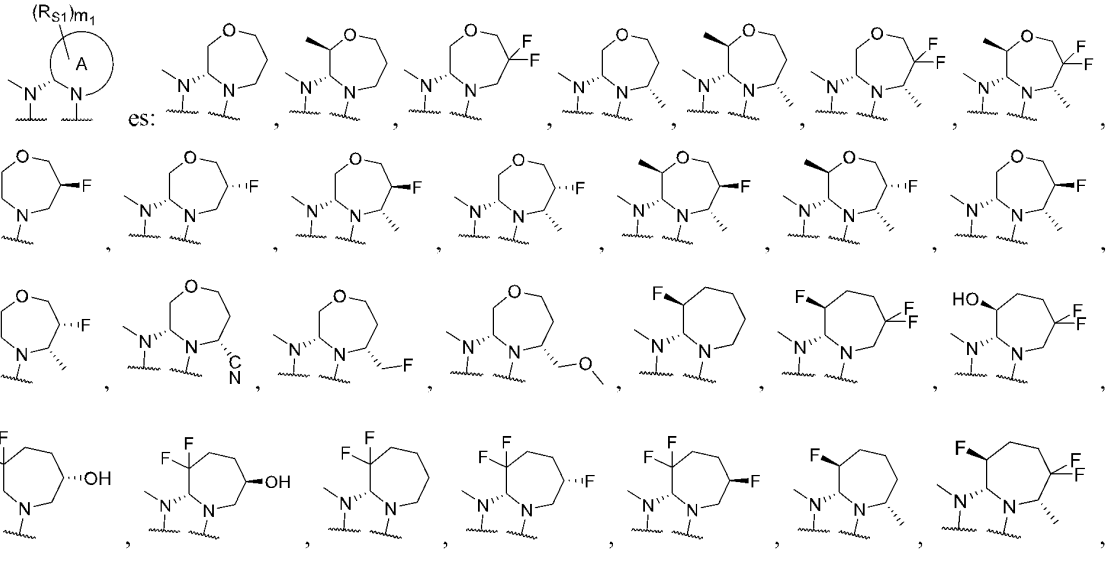


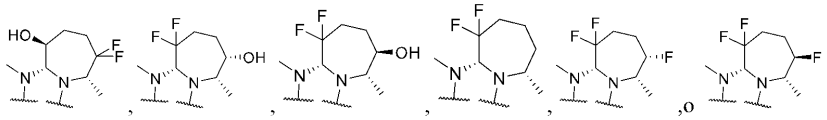
$R_4$ es:  .

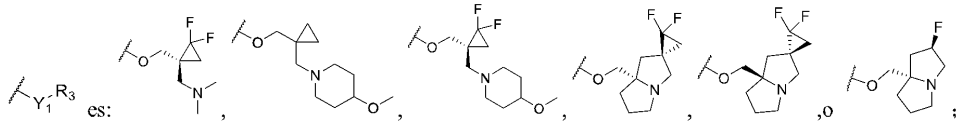
En algunas modalidades, el compuesto es:



En donde,

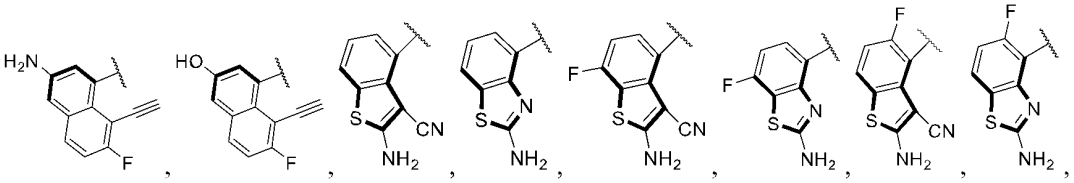


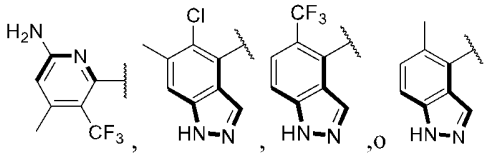




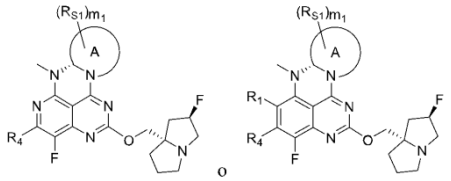
y

$R_4$ es:

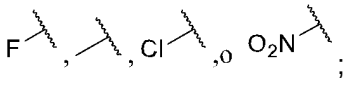


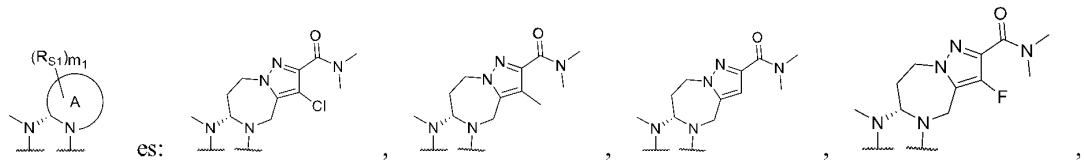


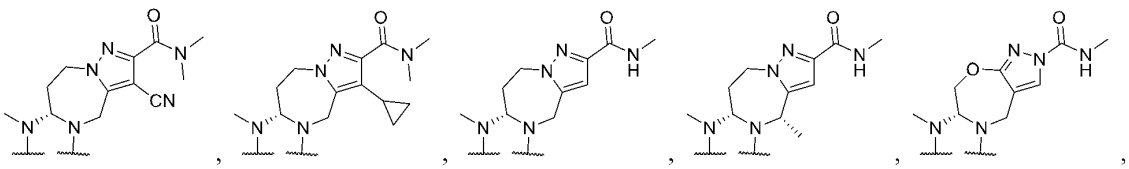
En algunas modalidades, el compuesto es:

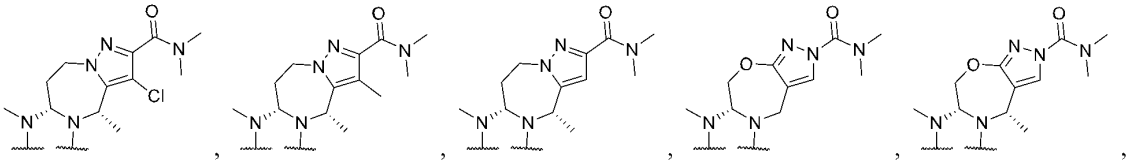


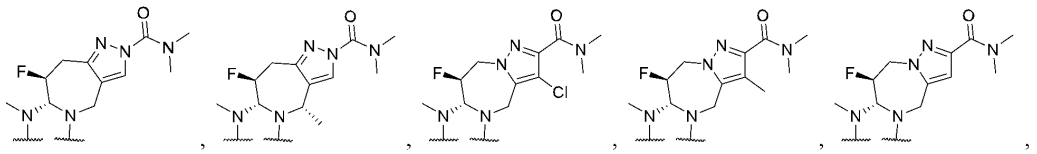
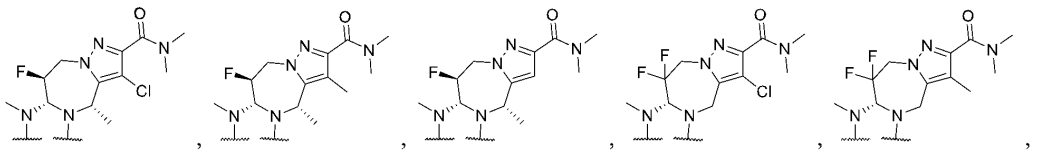
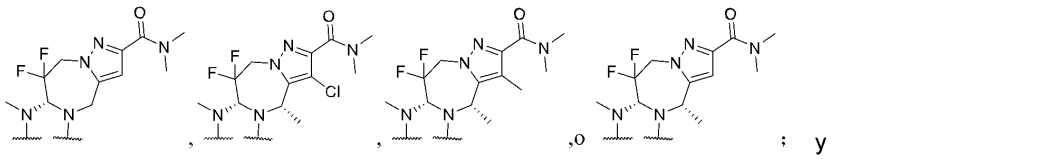
En donde,

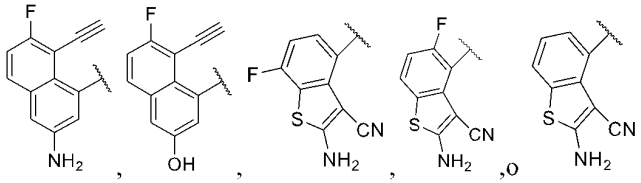
$R_1$ es:  ;



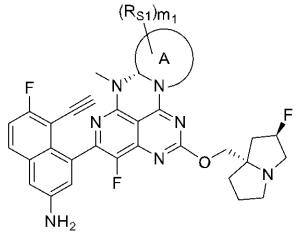




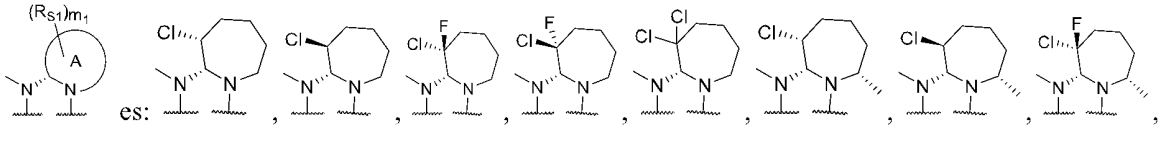

,

,

,o ; y

$R_4$ es:

,o .

En algunas modalidades, el compuesto es:

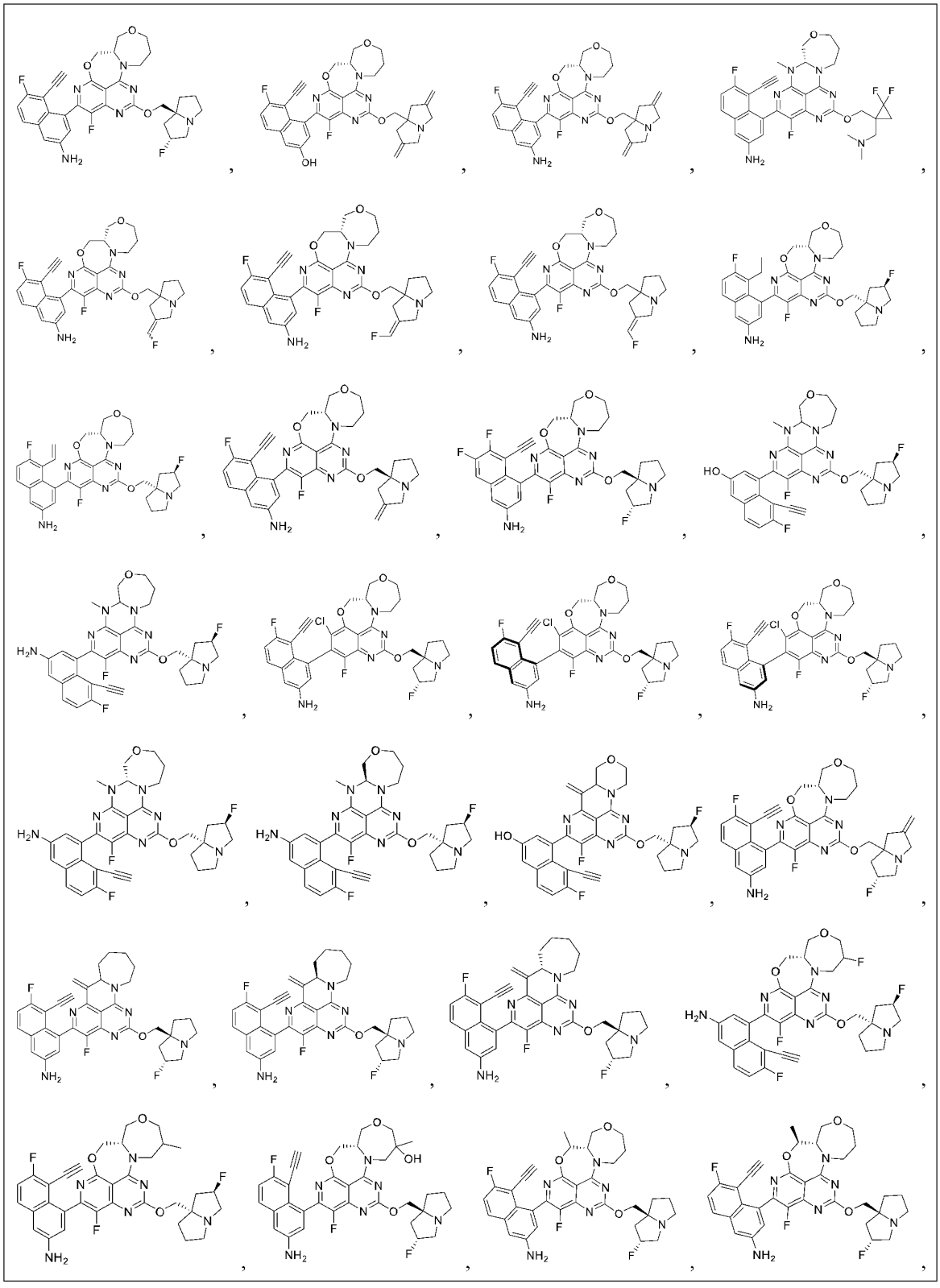


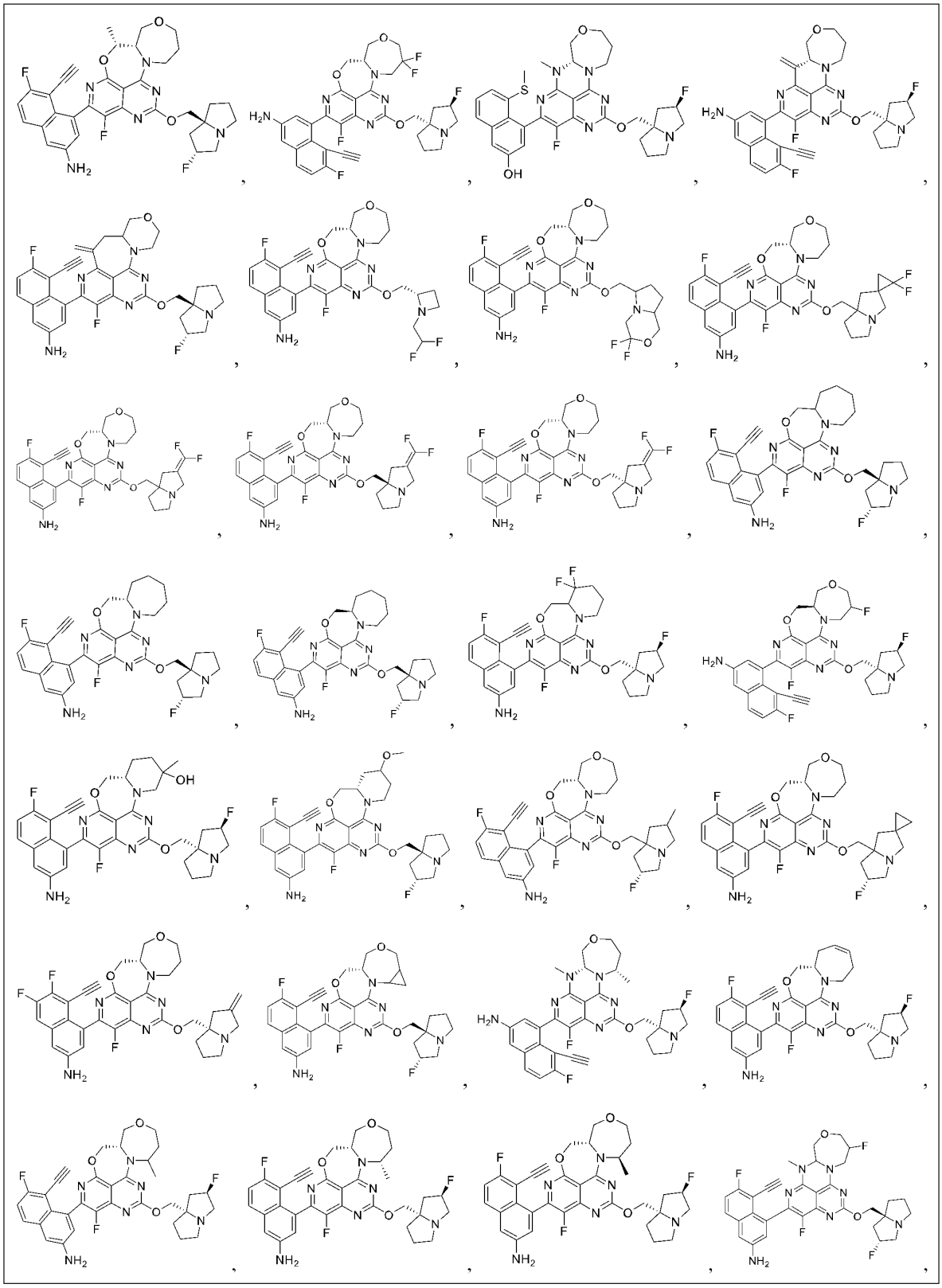
En donde,

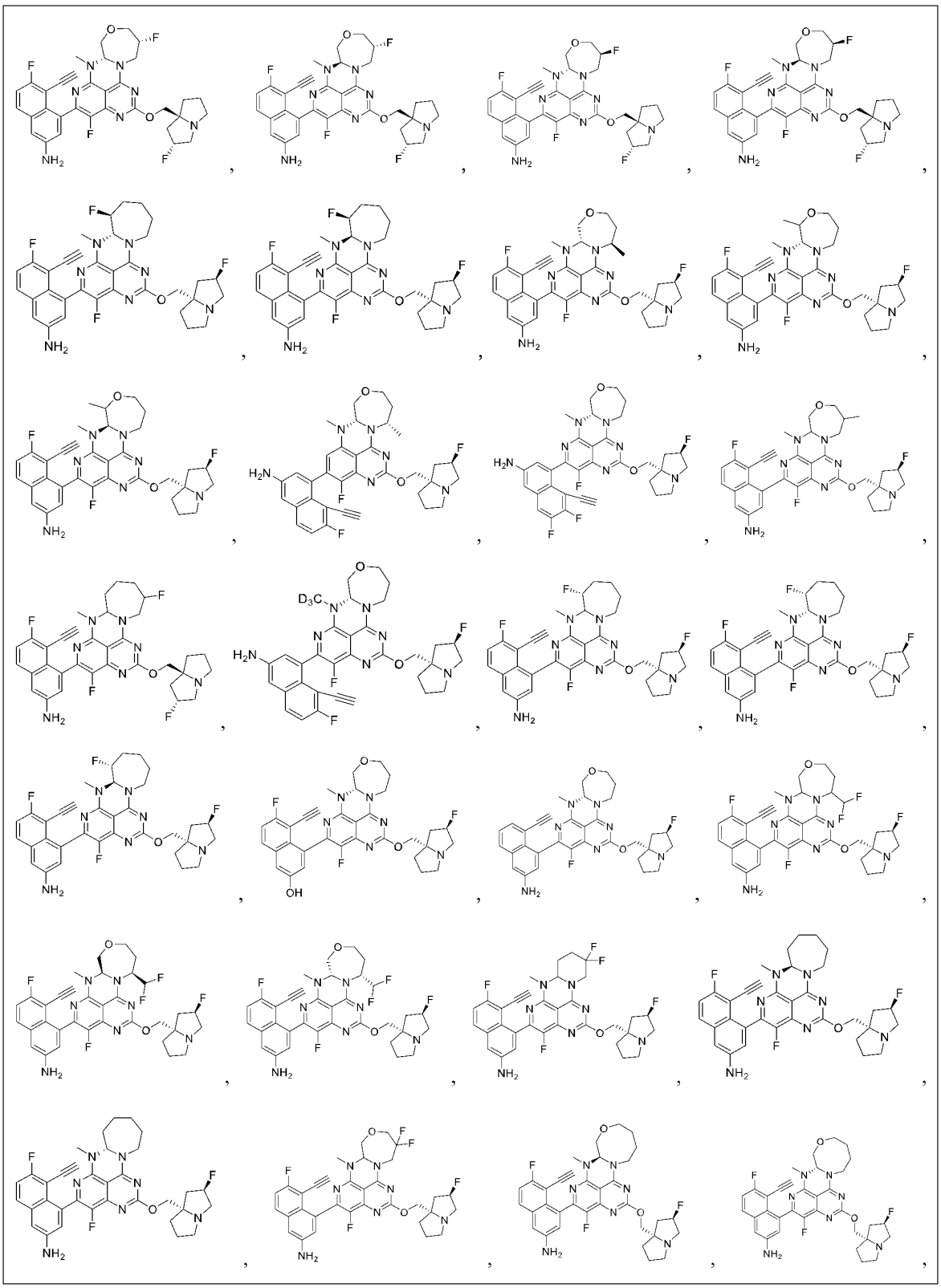
es:

,o .

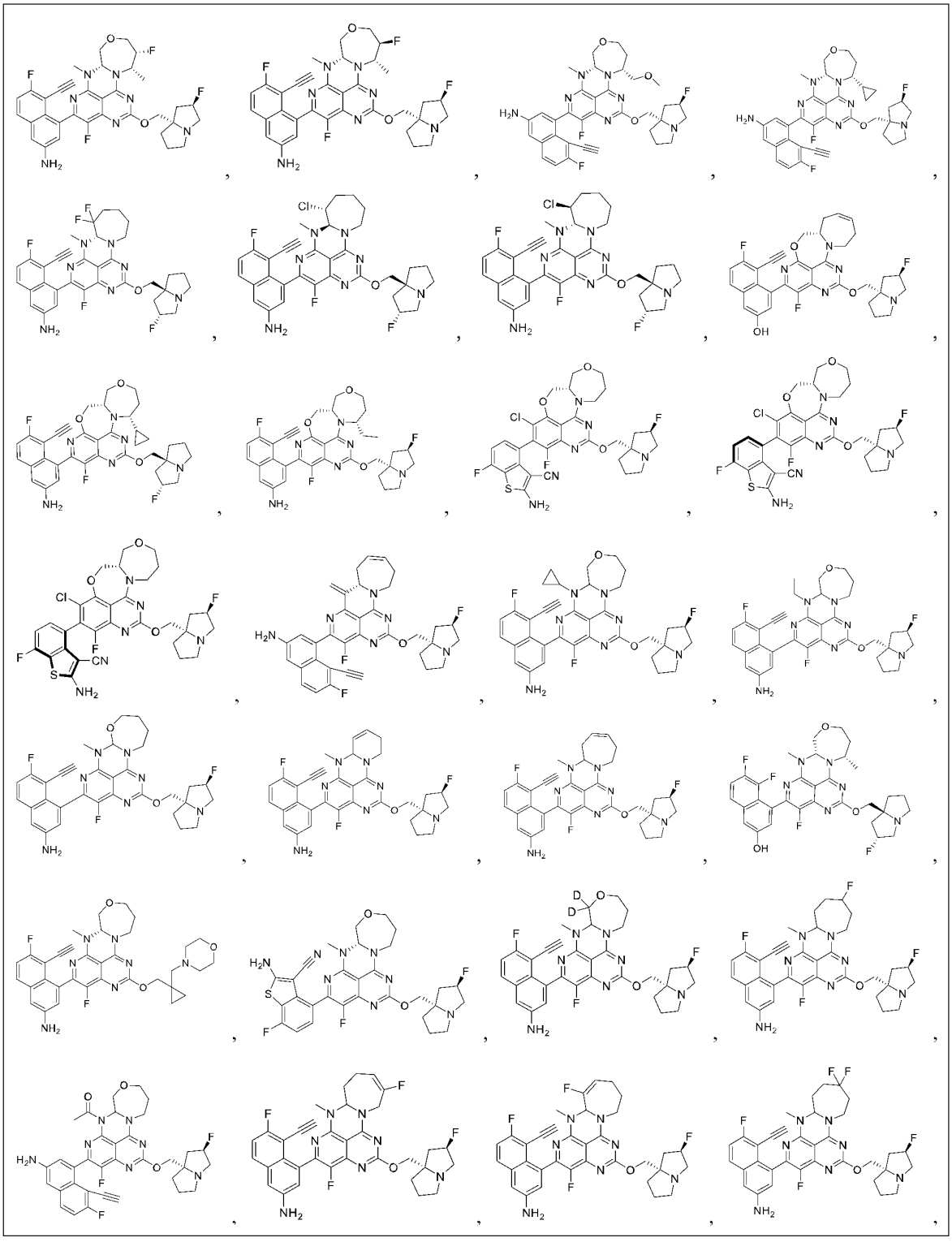
[66]. El compuesto de cualquiera de [1] a [65], en donde, el compuesto es cualquiera de los compuestos en la **Tabla C**:

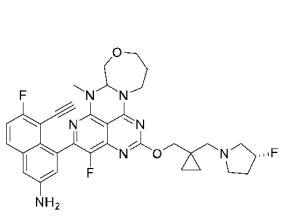
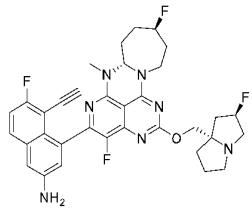
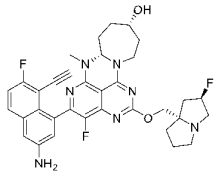
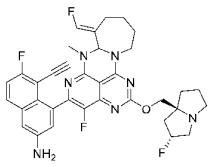
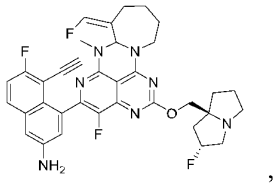
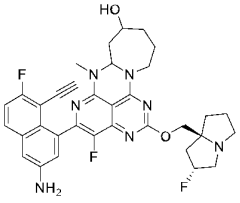
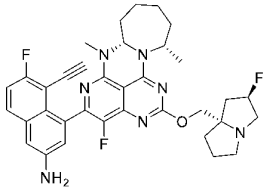
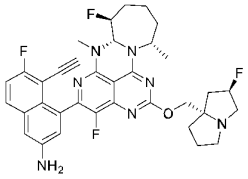
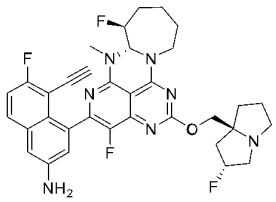
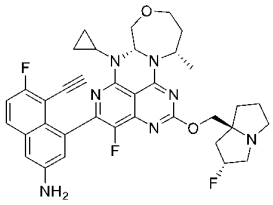
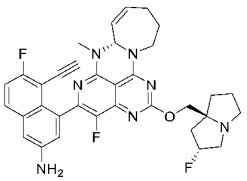
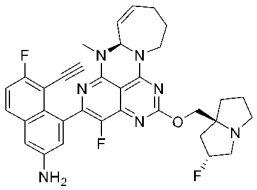
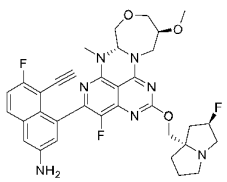
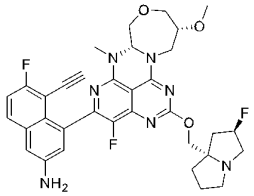
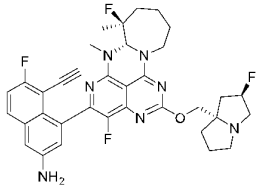
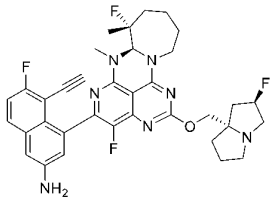
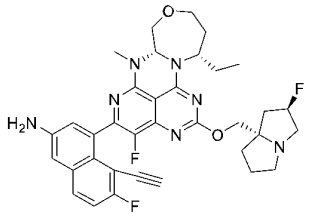
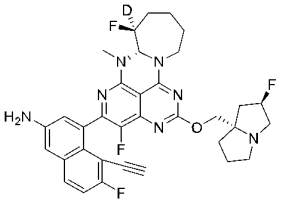
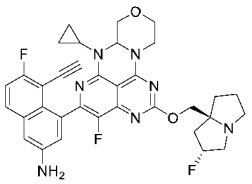
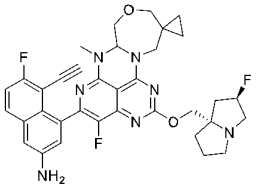
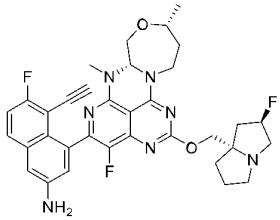
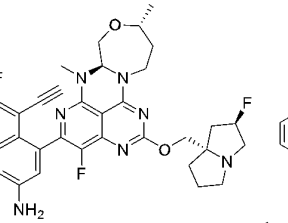
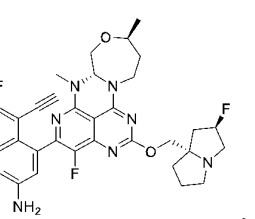
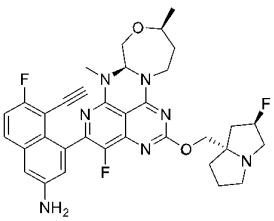
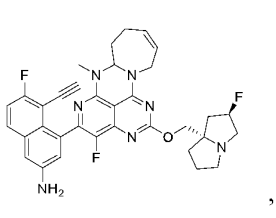
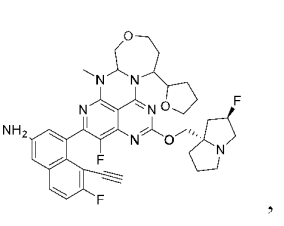
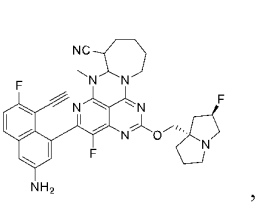
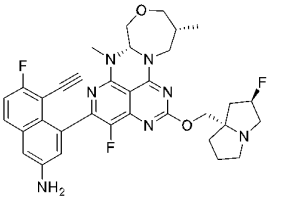
**Tabla C**









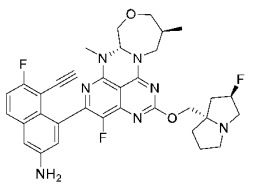
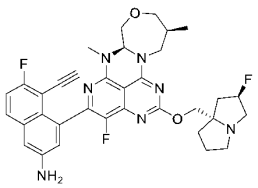
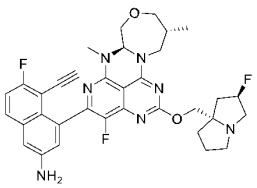
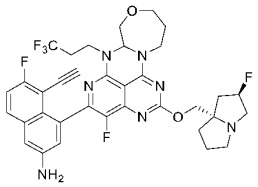
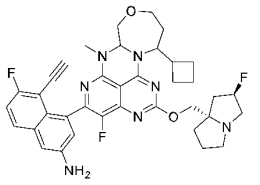
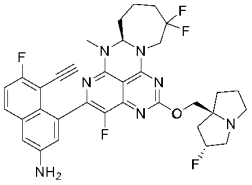
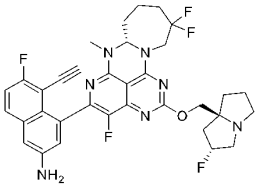
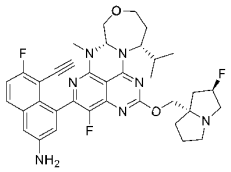
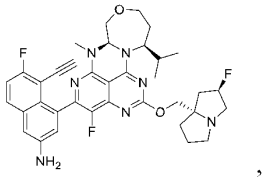
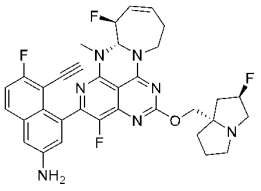
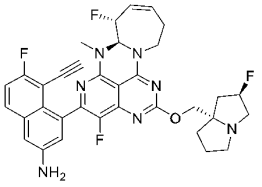
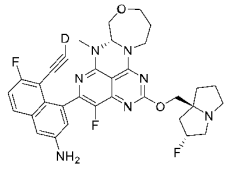
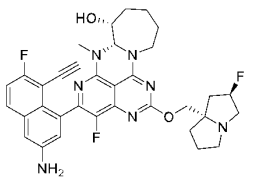
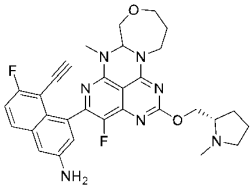
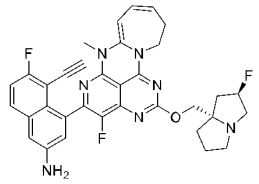
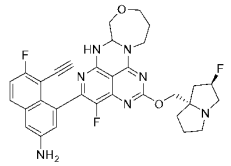
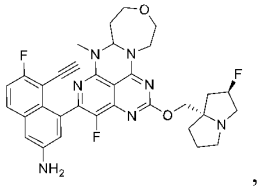
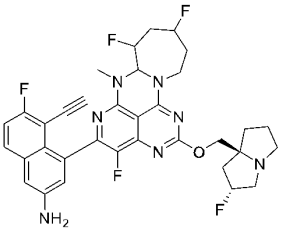
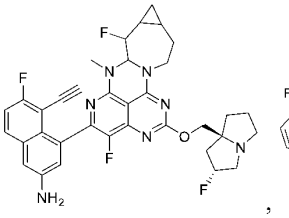
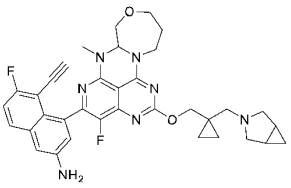
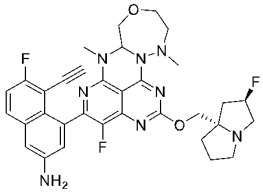
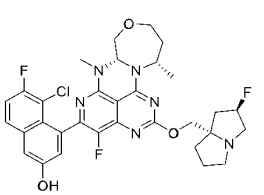
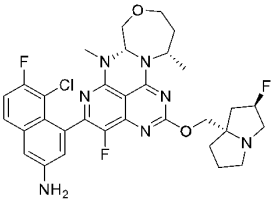
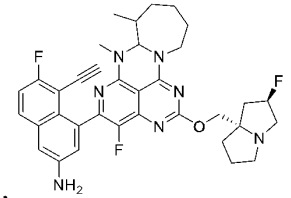
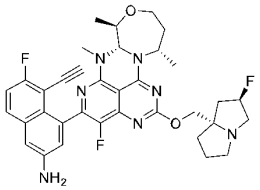
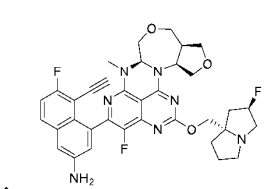
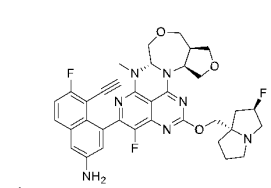
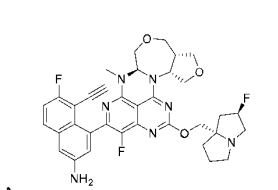

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

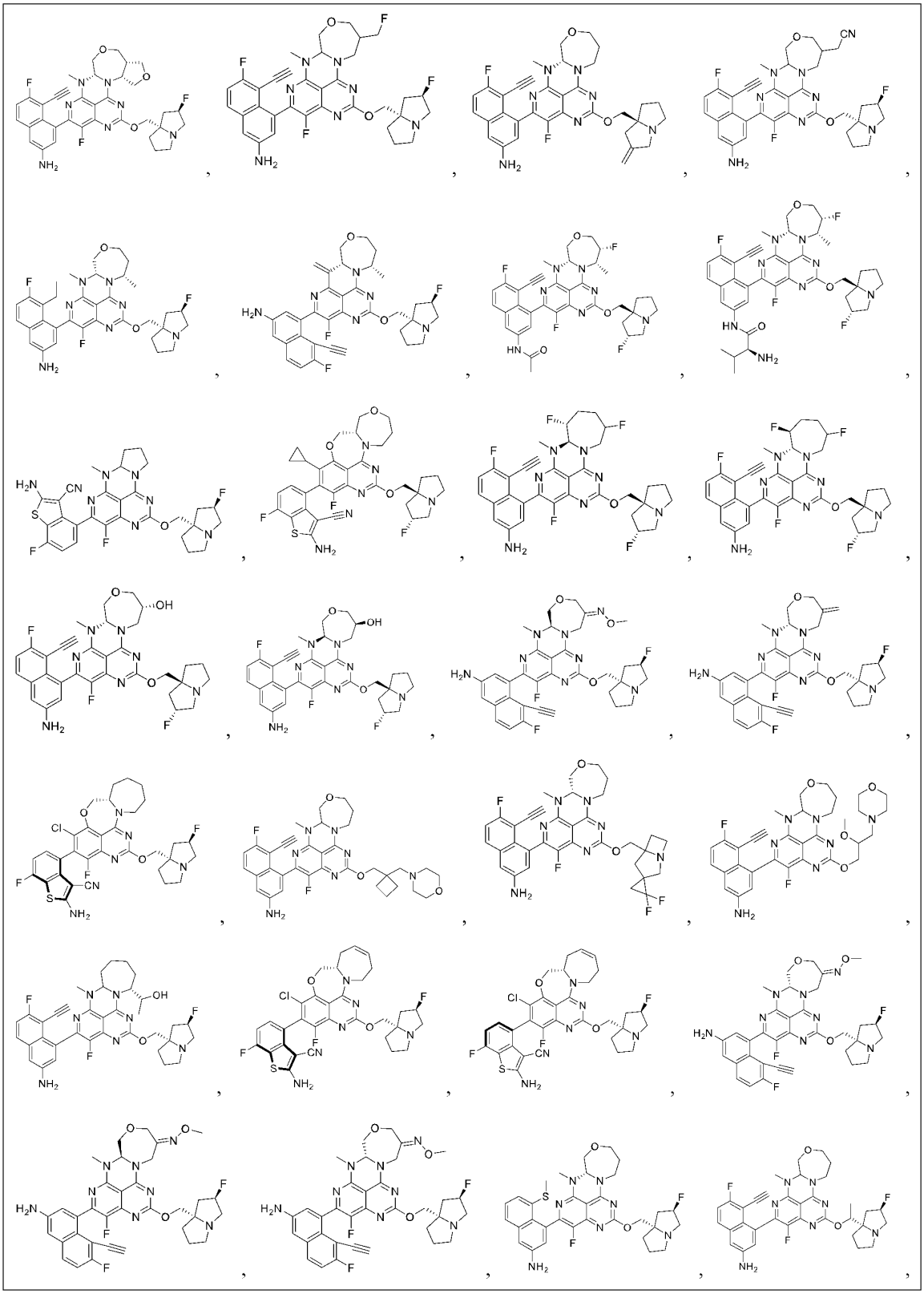

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

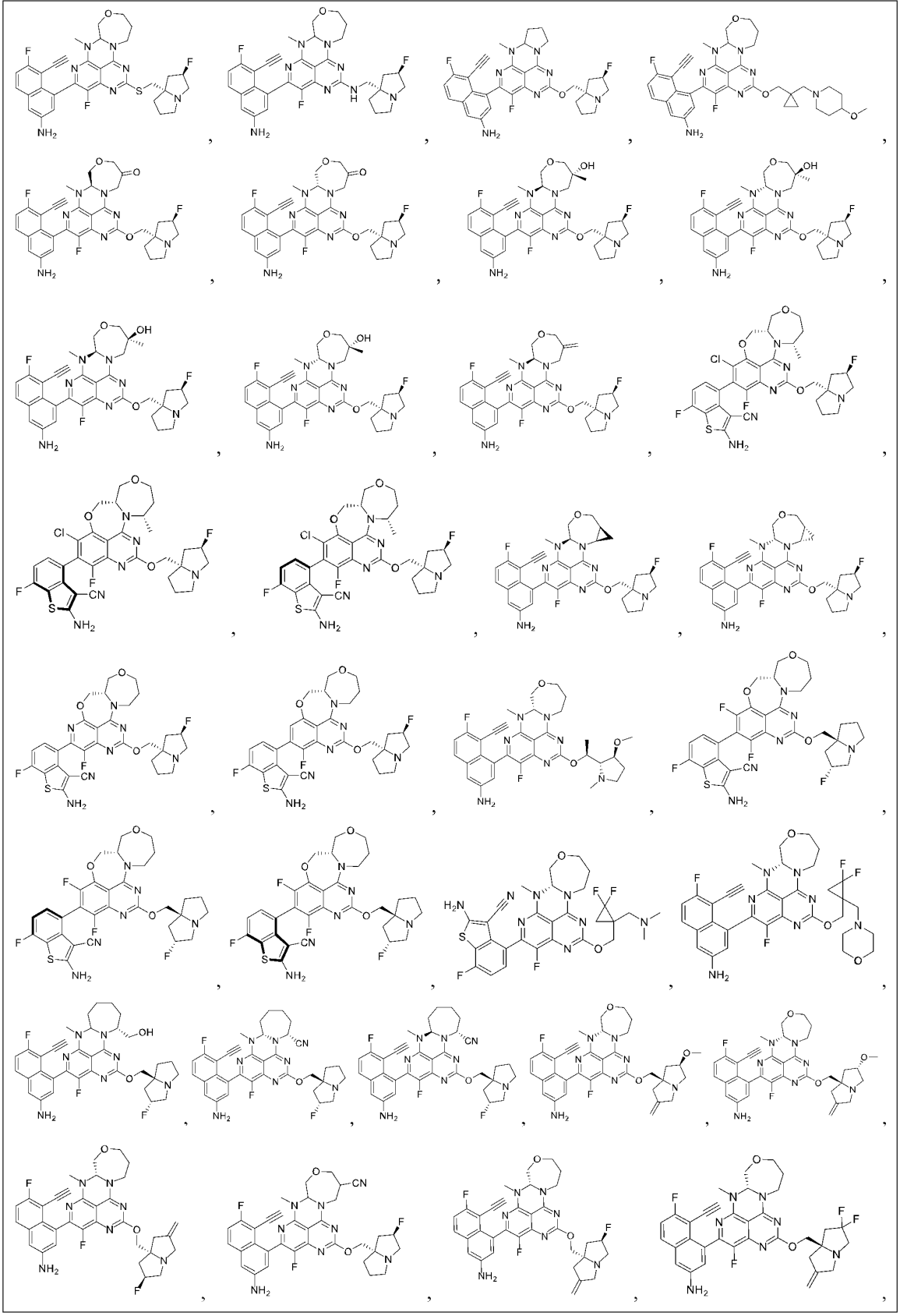
,

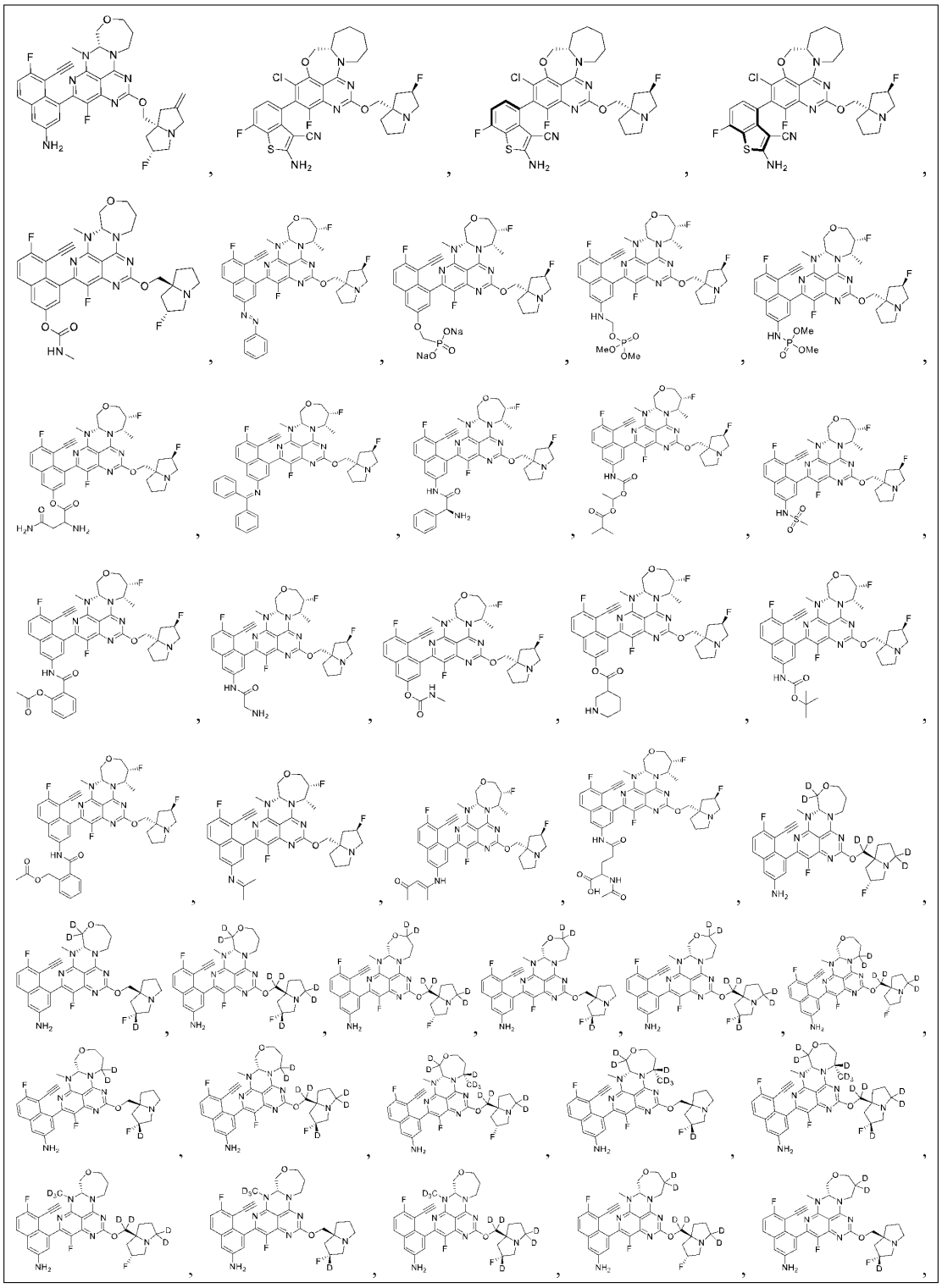
,

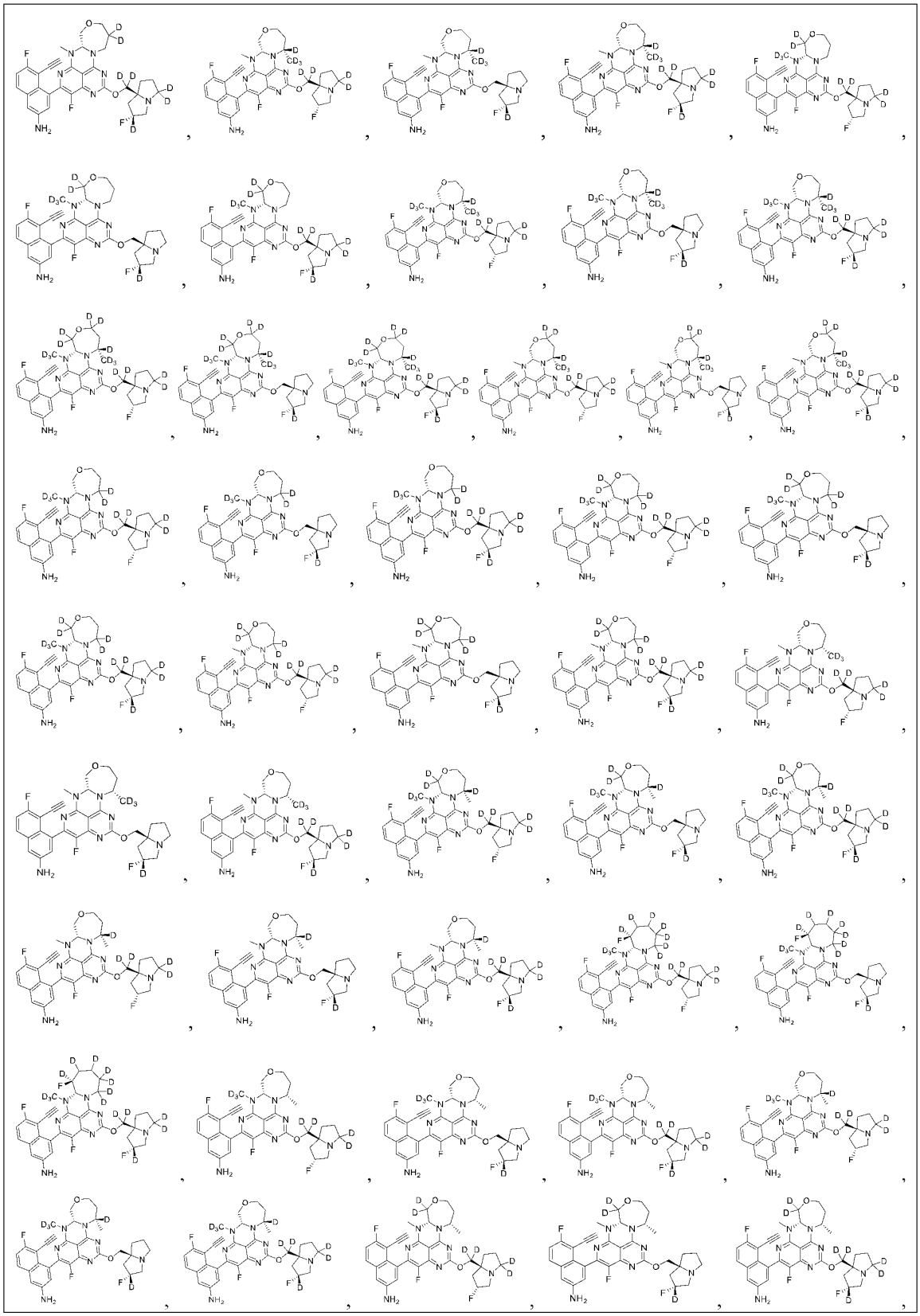
,

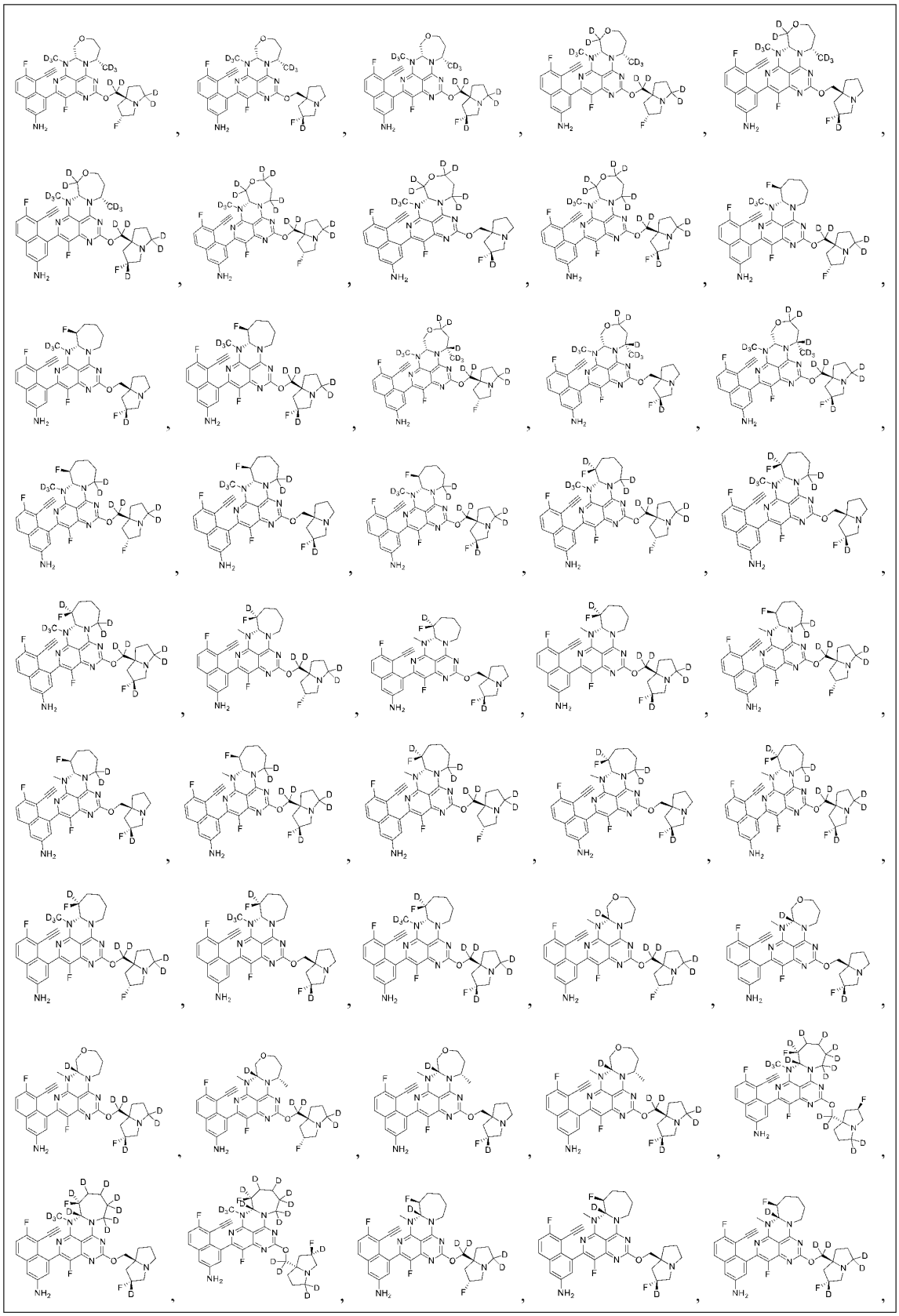
,

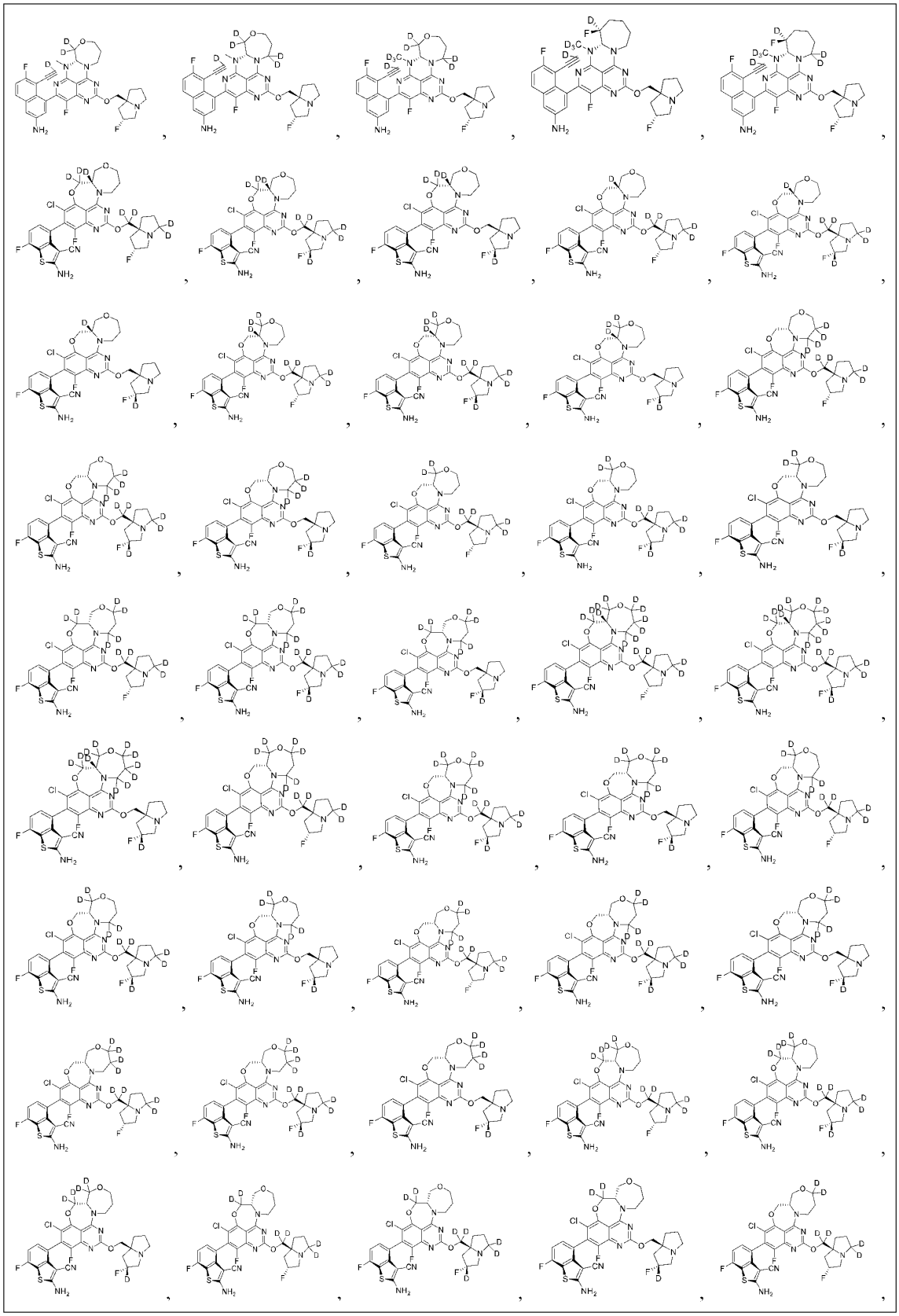


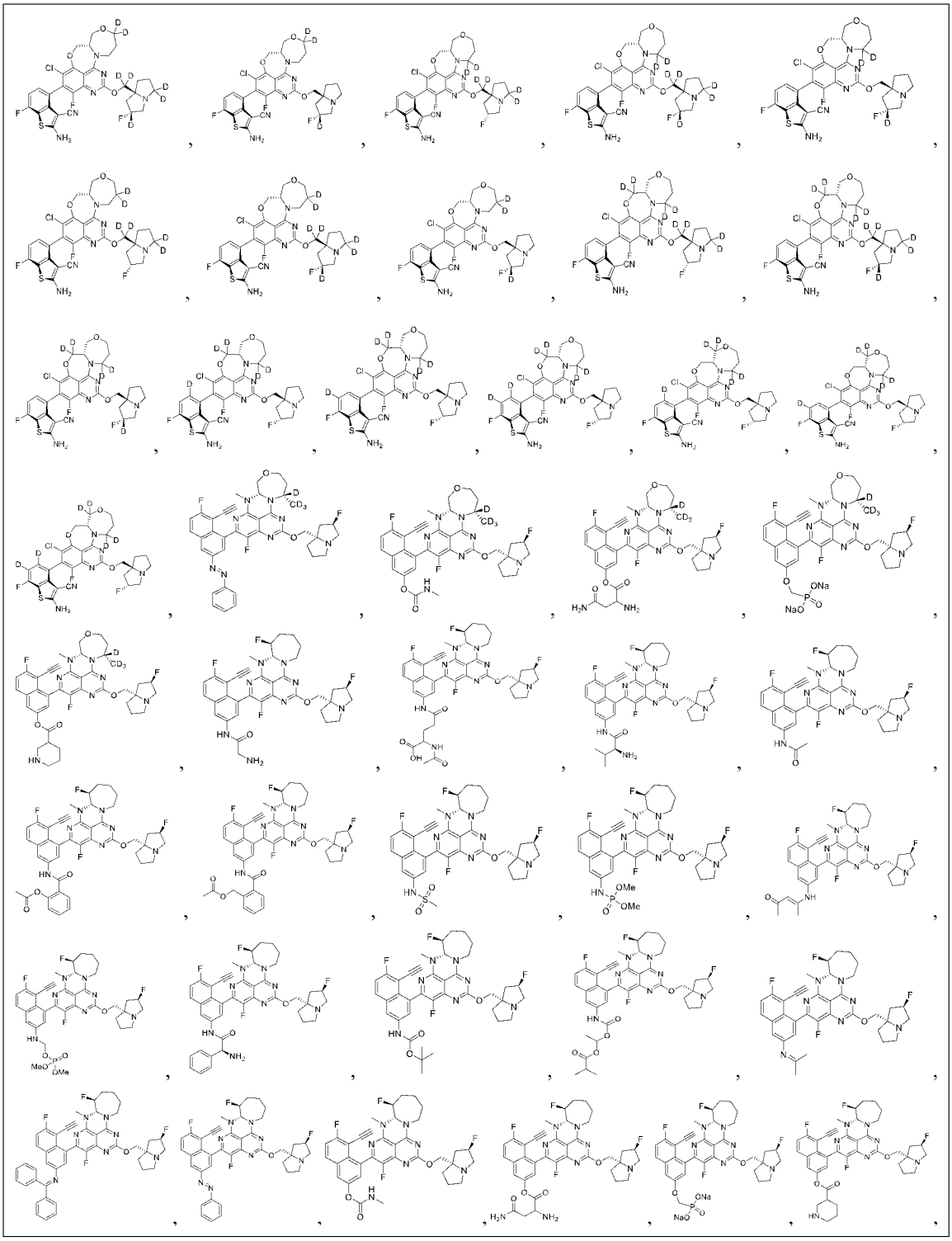


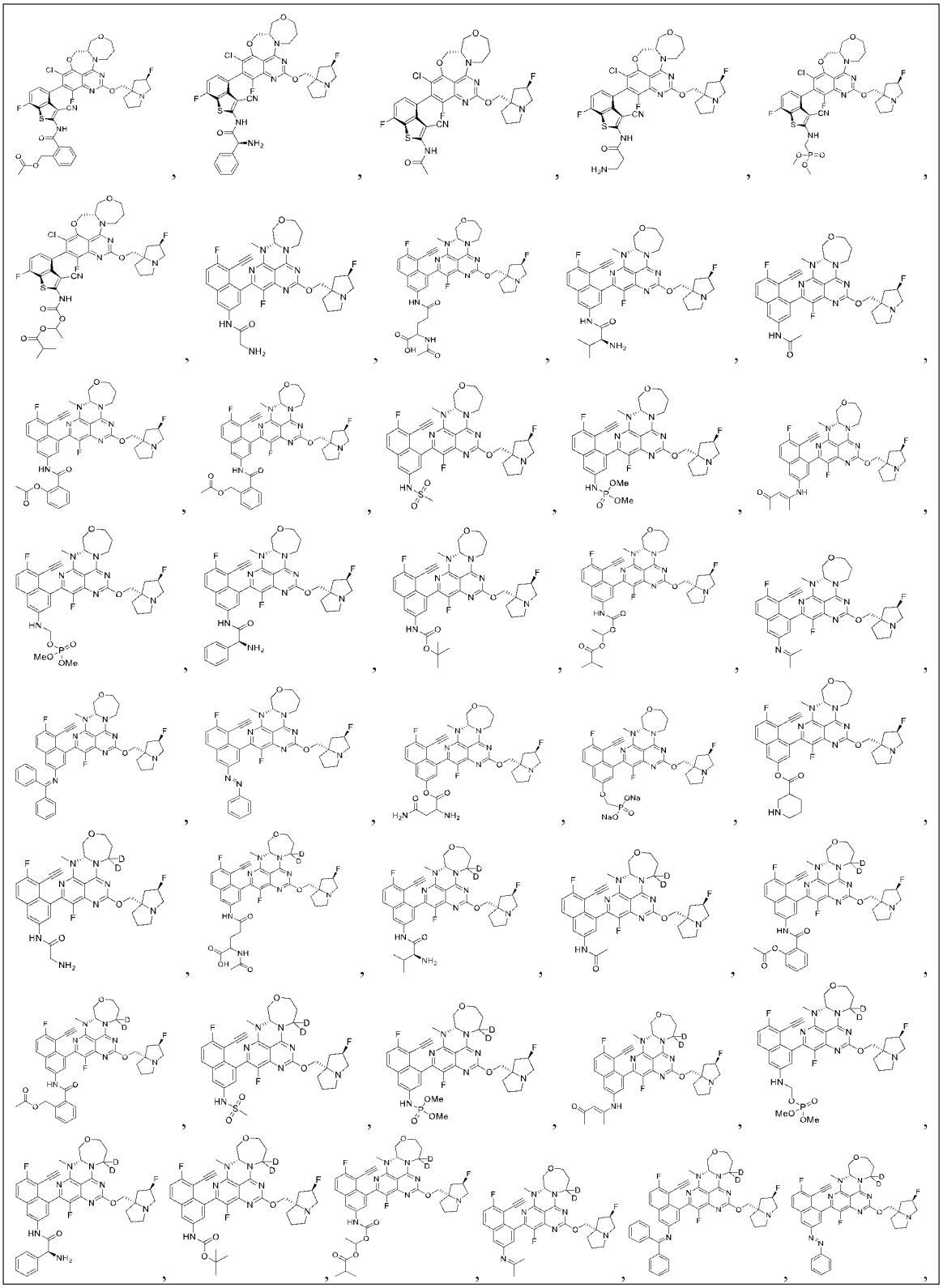


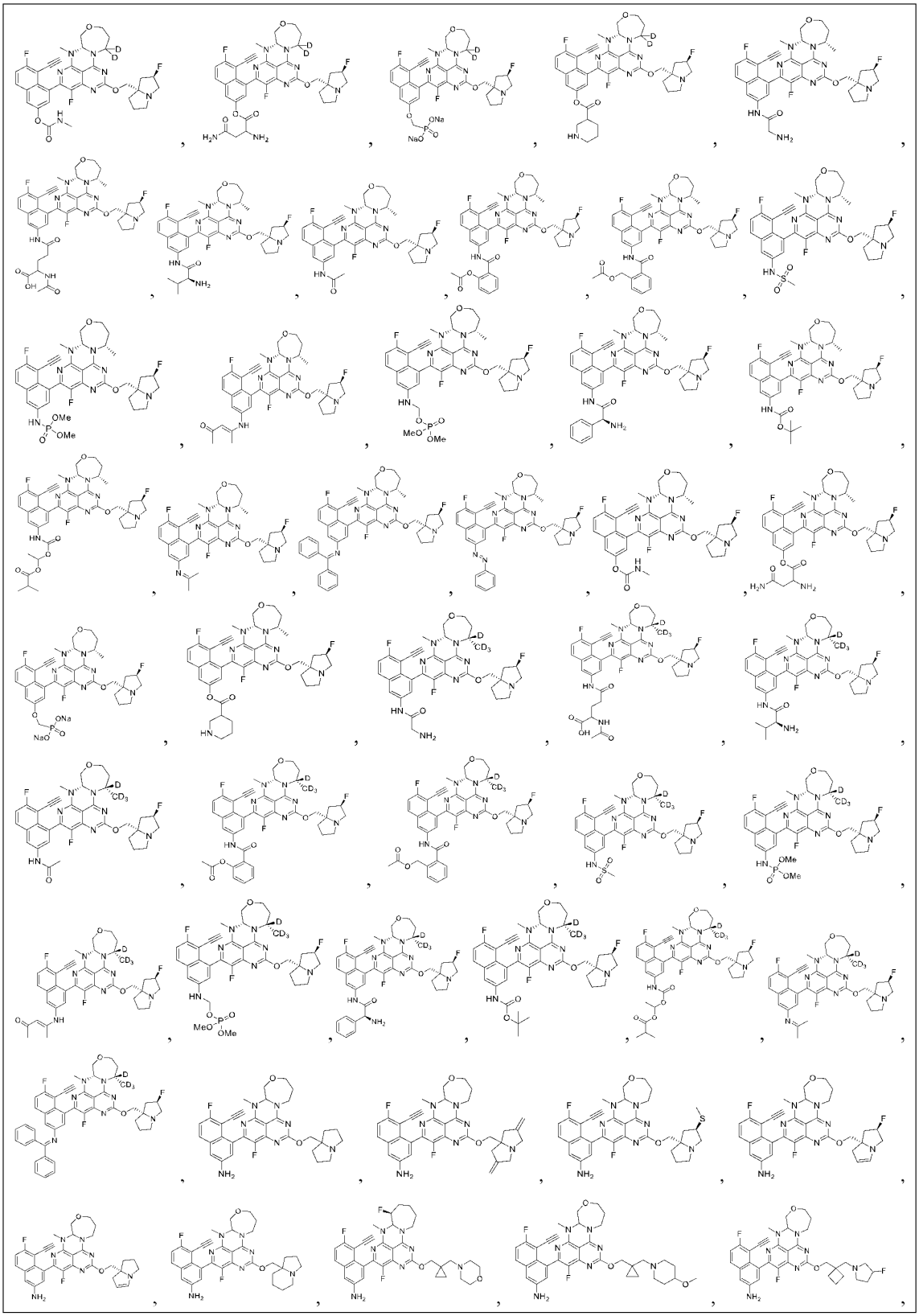


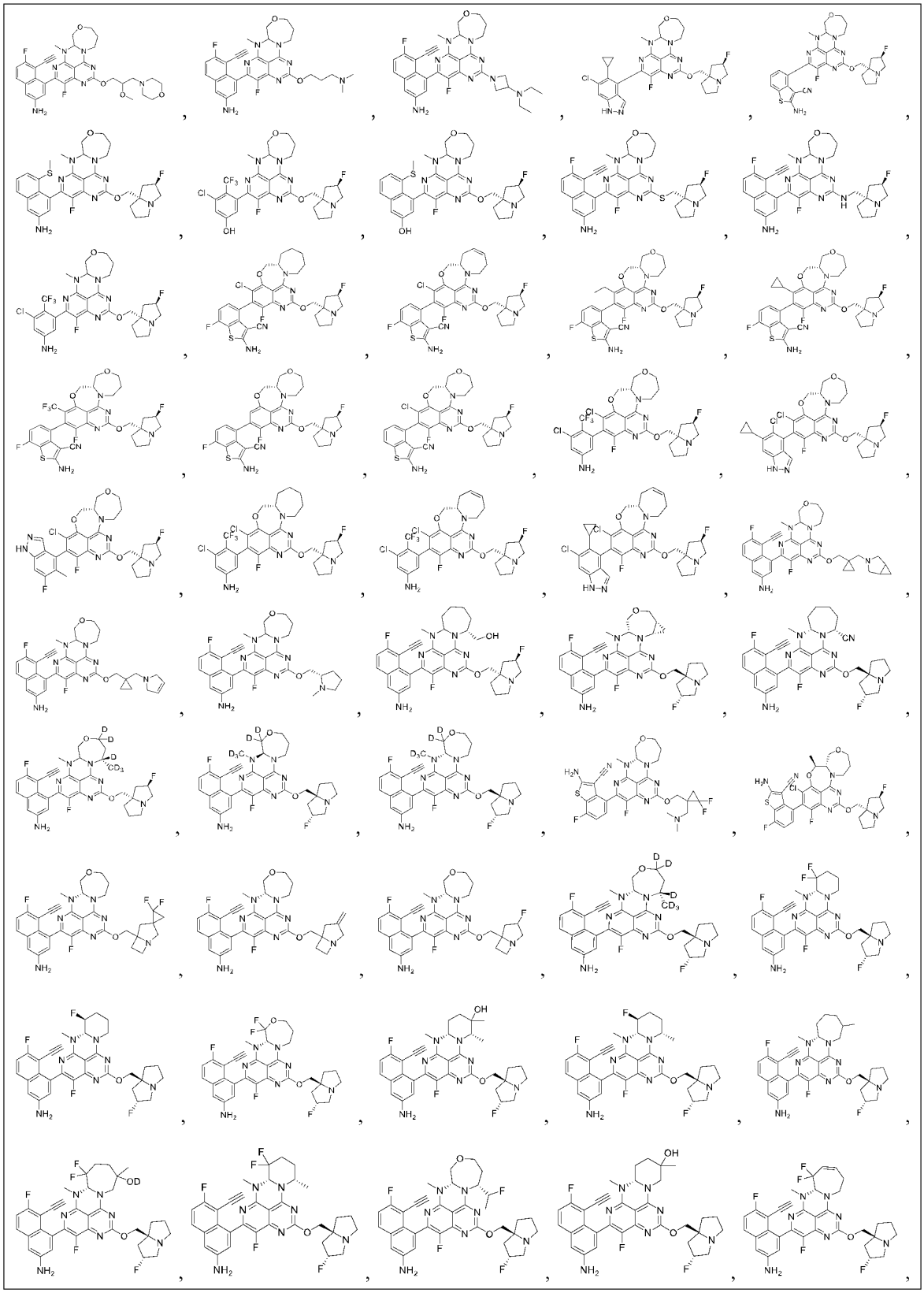


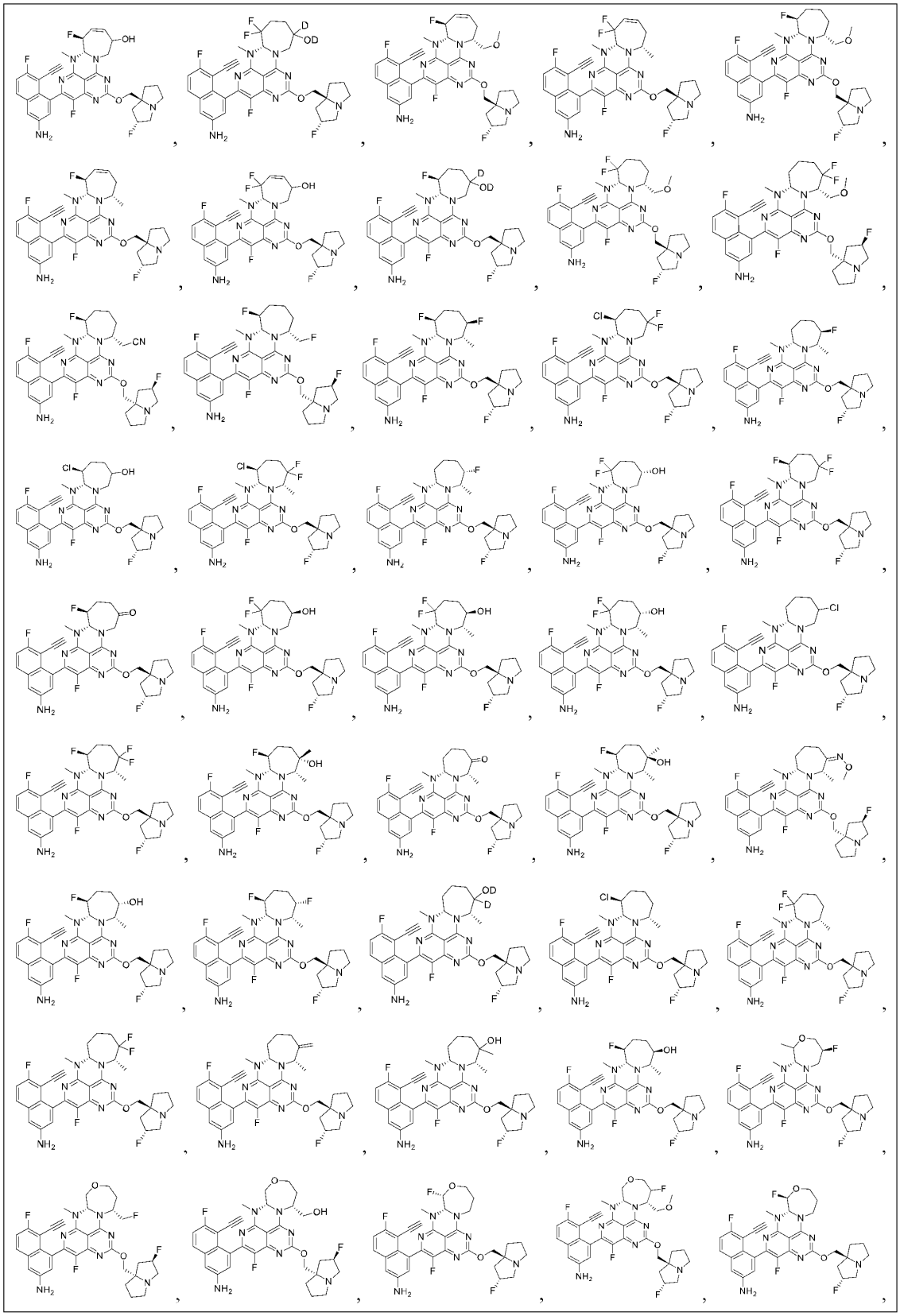


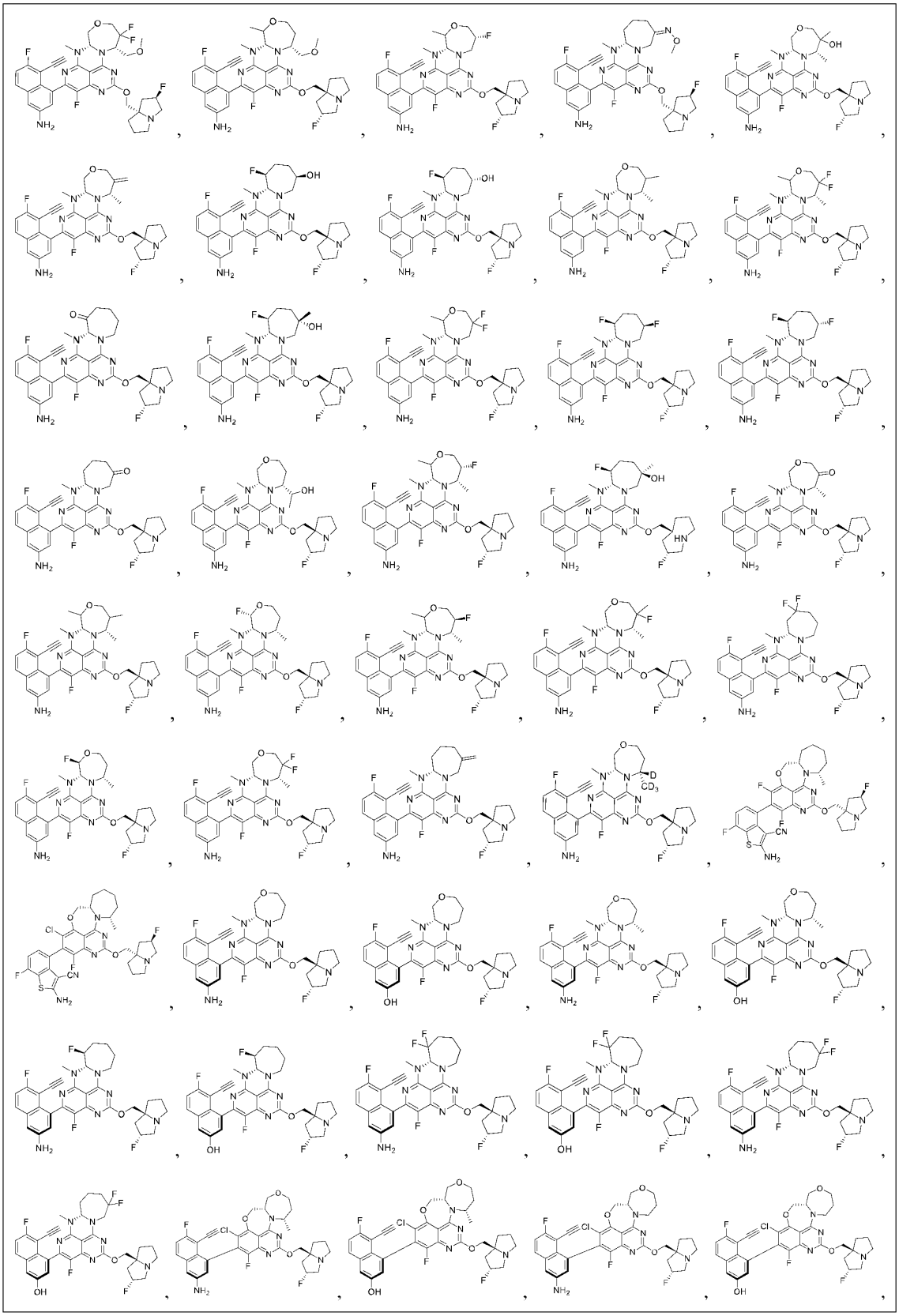


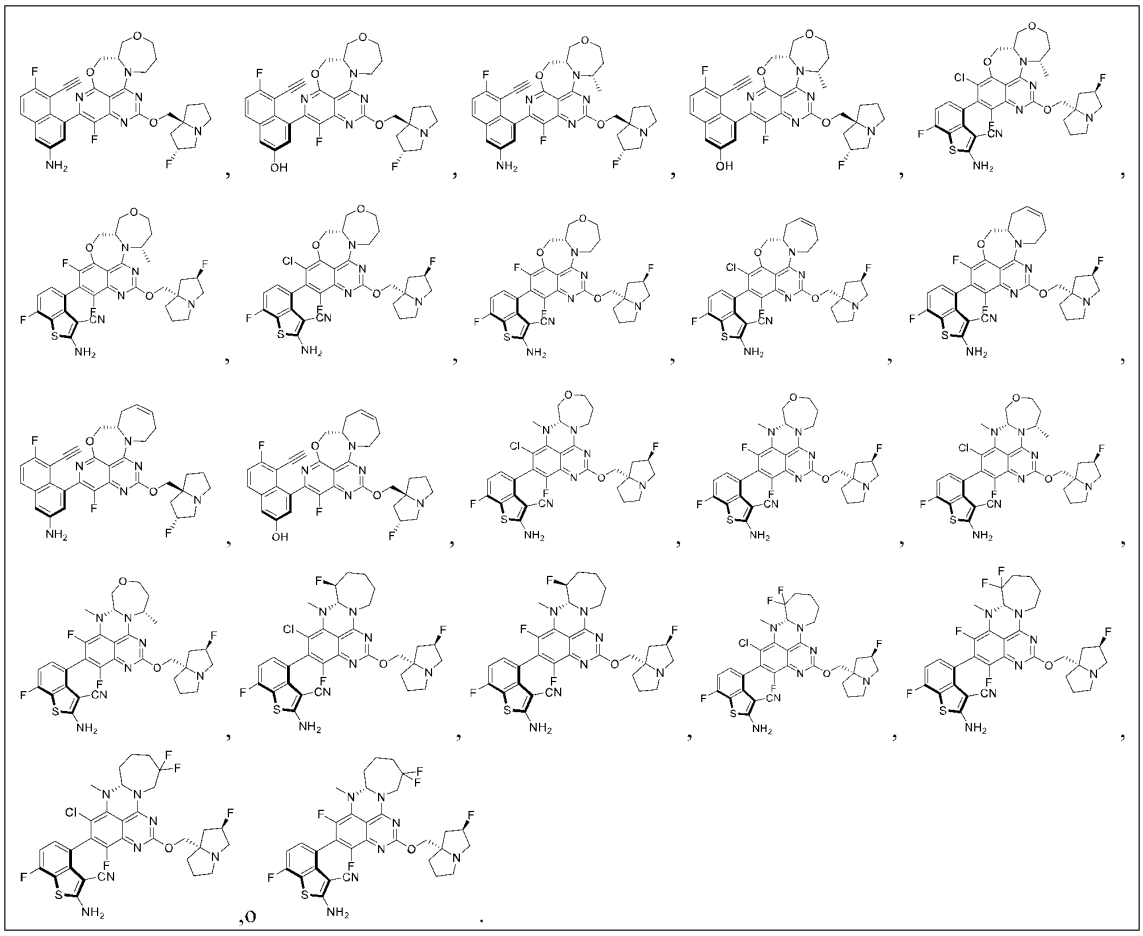












[67]. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I), un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, un profármaco del mismo, una molécula deuterada del mismo o una molécula PROTAC del mismo de cualquiera de [1] a [66], y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[68]. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I), un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, un profármaco del mismo, una molécula deuterada del mismo o una molécula PROTAC del mismo de cualquiera de [1] a [66], o la composición farmacéutica de [67] a un sujeto en necesidad del mismo.

[69]. Un método para tratar el cáncer en un sujeto en necesidad del mismo, el método comprende:

(a) determinar si el cáncer está asociado con la mutación K-Ras G12C, K-Ras G12D, K-Ras G12V, K-Ras G13D, K-Ras G12R, K-Ras G12S, K-Ras G12A, K-Ras Q61H y/o la amplificación tipo silvestre de K-Ras; y

(b) si es así, administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I), un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo, un profármaco del mismo, una molécula deuterada del mismo o una molécula PROTAC del mismo de cualquiera de [1] a [66], o la composición farmacéutica de [67] al sujeto en necesidad del mismo.

[70]. El compuesto de fórmula (I), un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, un profármaco del mismo, una molécula deuterada del mismo o la molécula PROTAC del mismo de cualquiera de [1] a [66], o la composición farmacéutica de [67] para usarse en terapia.

[71]. El compuesto de fórmula (I), un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, un profármaco del mismo, una molécula deuterada del mismo o una molécula PROTAC del mismo de cualquiera de [1] a [66], o la composición farmacéutica de [67] para usarse como un medicamento.

[72]. El compuesto de fórmula (I), un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, un profármaco del mismo, una molécula deuterada del mismo o una molécula PROTAC del mismo de cualquiera de [1] a [66], o la composición farmacéutica de [67] para usarse en un método para el tratamiento del cáncer.

[73]. Un uso del compuesto de fórmula (I), un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, un profármaco del mismo, una molécula deuterada del mismo o una molécula PROTAC del mismo de cualquiera de [1] a [66], o la composición farmacéutica de [67] para el tratamiento del cáncer.

[74]. Un uso del compuesto de fórmula (I), un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, un profármaco del mismo, una molécula deuterada del mismo o una molécula PROTAC del mismo de cualquiera de [1] a [66], o la composición farmacéutica de [67] para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

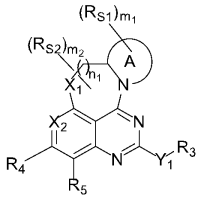
[75]. El método para tratar el cáncer de [68], el uso en un método para el tratamiento del cáncer de [72], el uso para el tratamiento del cáncer de [73], o el uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de [74], en donde, dicho cáncer es carcinoma pancreático, carcinoma colorrectal, carcinoma de pulmón (tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas), carcinoma de mama, carcinoma de intestino grueso, carcinoma de estómago, carcinoma de endometrio, carcinoma de esófago o carcinoma de la unión

gastroesofágica.

[76]. El método para tratar el cáncer de [68] o [75], el uso en un método para el tratamiento del cáncer de [72] o [75], el uso para el tratamiento del cáncer de [73] o [75], el uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de [74] o [75], en donde, el cáncer está asociado con al menos uno de la mutación K-Ras G12C, K-Ras G12D, K-Ras G12V, K-Ras G13D, K-Ras G12R, K-Ras G12S, K-Ras G12A, K-Ras Q61H y/o amplificación tipo silvestre de K-Ras.

En la presente se proporciona lo siguiente:

[B-1]. Un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, un profármaco del mismo, una molécula deuterada del mismo o una molécula PROTAC del mismo;

En donde,

$R_3$ es -alquileno de $C_{1-6}$, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, halo-alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, halo-alquinilo de $C_{2-6}$, $-N(R_A)_2$, $-OR_A$, $-SR_A$, $-S(=O)R_B$, $-S(=O)_2R_B$, $-C(=O)R_B$, $-C(=O)OR_B$, $-C(=O)N(R_B)_2$, $-S(=O)OR_B$, $-S(=O)N(R_B)_2$, $-S(=O)_2OR_B$, $-S(=O)_2N(R_B)_2$, $-P(=O)(R_B)_2$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde dicho -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de deuterio, halógeno, -alquilo de $C_{1-6}$, haloalquilo de $C_{1-6}$, halo-alcoxi de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{2-6}$, -alquinilo de $C_{2-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, oxo, $-N(R_C)_2$, $-OR_C$, $-SR_C$, $-S(=O)R_D$, $-S(=O)_2R_D$, $-C(=O)R_D$, $-C(=O)OR_C$, $-OC(=O)R_D$, $-C(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CC(=O)R_D$, $-OC(=O)OR_C$, $-NR_CC(=O)OR_D$, $-OC(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CC(=O)N(R_C)_2$, $-S(=O)OR_C$, $-OS(=O)R_D$, $-S(=O)N(R_C)_2$, $-NR_CS(=O)R_D$, $-S(=O)_2OR_C$, $-OS(=O)_2R_D$, $-S(=O)_2N(R_C)_2$, $-NR_CS(=O)_2R_D$, $-OS(=O)_2OR_C$, $-NR_CS(=O)_2OR_C$, $-OS(=O)_2NR_C$, $-NR_CS(=O)_2N(R_C)_2$, $-P(R_C)_2$, $-P(=O)(R_D)_2$, cicloalquilo de 3 a 10

miembros, cicloalquenilo de 3 a 10 miembros, cicloalquinilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

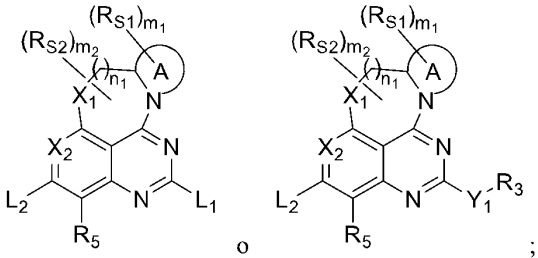
El anillo A, $R_{S1}$, $m_1$, $R_{S2}$, $m_2$, $n_1$, $X_1$, $X_2$, $R_4$, $R_5$, $Y_1$, $R_A$, $R_B$, $R_C$, $R_D$ tiene la definición idéntica de cualquiera de [1] a [66].

[B-2]. El compuesto de [B-1], en donde, $R_3$ es -alquileno de $C_{1-6}$ sustituido con $-N(R_A)_2$; $R_A$ es hidrógeno o -alquilo de $C_{1-3}$.

[B-3]. El compuesto de [B-2], en donde, $R_3$ es -alquileno de $C_{1-6}$ sustituido con $-N(CH_3)_2$.

En la presente se proporciona lo siguiente:

[C-1]. Un compuesto intermedio que tiene la siguiente estructura:




;

$L_1$ es un grupo saliente;

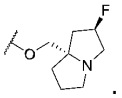
$L_2$ es un grupo saliente;

El anillo A, $R_{S1}$, $m_1$, $R_{S2}$, $m_2$, $n_1$, $X_1$, $X_2$, $R_5$, $Y_1$, $R_3$ tiene la definición idéntica de cualquiera de [1] a [66] y [B-1] a [B-3].

[C-2]. El compuesto intermedio de [C-1], en donde, $L_1$ es -Cl, -Br, $-S(=O)CH_3$, o $-S(=O)_2CH_3$.

[C-3]. El compuesto intermedio de [C-1] o [C-2], en donde, $L_2$ es -Cl o -Br.

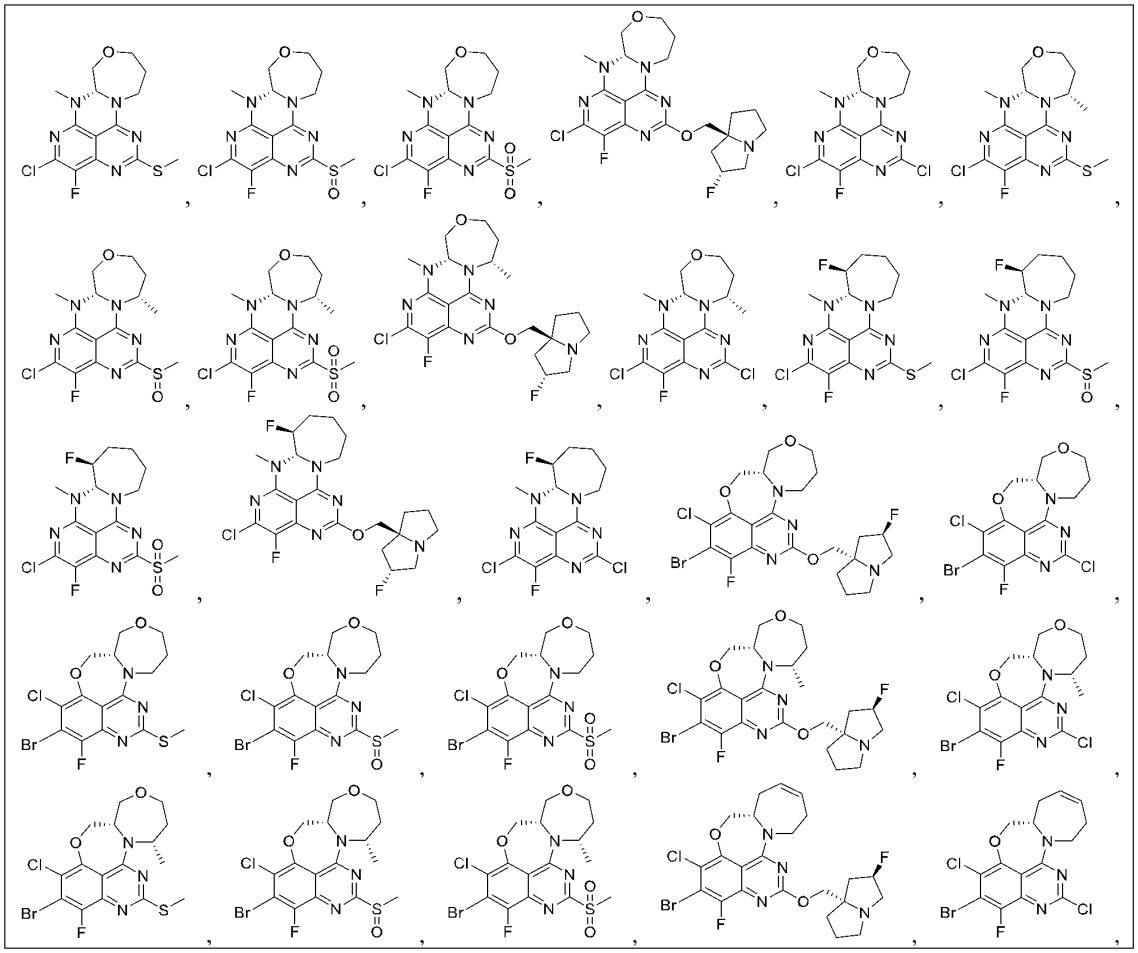
[C-4]. El compuesto intermedio de cualquiera de [C-1] a [C-3], en donde, $-Y_1-R_3$ es

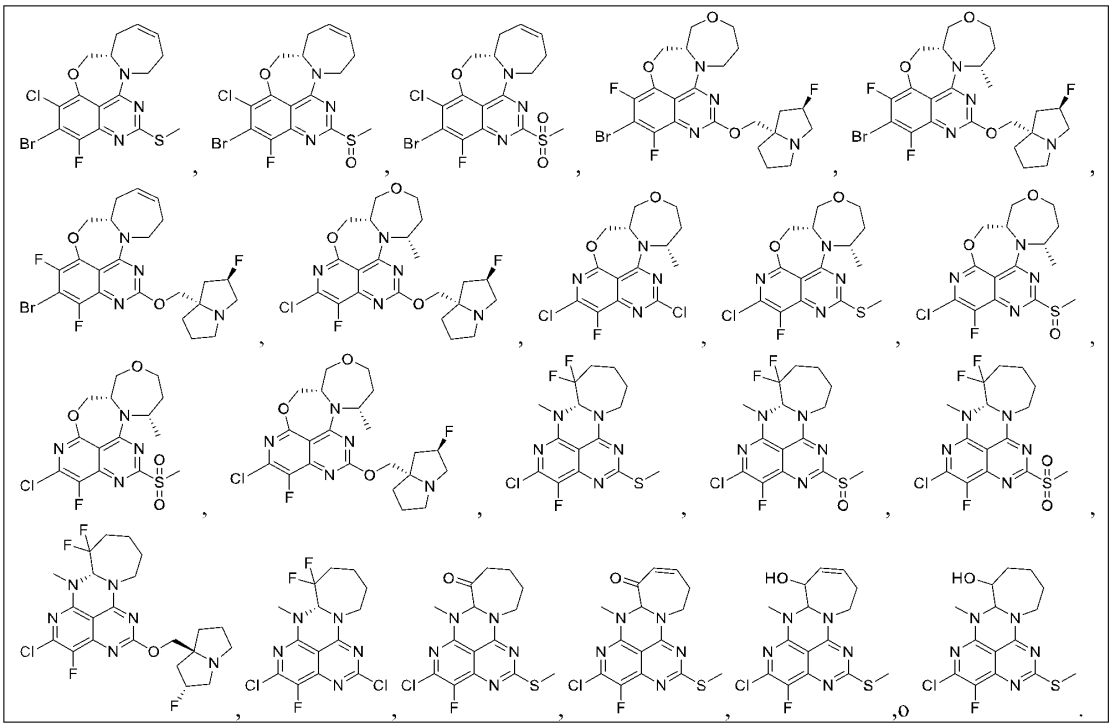



.

[C-5]. El compuesto intermedio de cualquiera de [C-1] a [C-4], en donde, el compuesto intermedio es cualquiera de los compuestos intermedios en la **Tabla D**:

**Tabla D**





***Definición***

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones a las que se hace referencia en la presente se incorporan mediante esta referencia.

El término "halógeno" o "halo", tal como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Los grupos halógeno preferidos incluyen -F, -Cl y -Br.

El término "alquilo", tal como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, incluye radicales de hidrocarburos monovalentes saturados que tienen radicales lineales o ramificados. Por ejemplo, los radicales -alquilo de $C_{1-6}$ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 2-metilpentilo. De manera similar, $C_{1-3}$, como en -alquilo de $C_{1-3}$ se define para identificar el grupo que tiene 1, 2, o 3 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada.

El término "haloalquilo" (tal como -haloalquilo de $C_{1-6}$, -haloalquilo de $C_{1-4}$, -haloalquilo de $C_{1-3}$, o haloalquilo de $C_{1-6}$) como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el alquilo (tal como -alquilo de $C_{1-6}$, -alquilo de $C_{1-4}$ o -alquilo de $C_{1-3}$) como se define en la presente en el que uno o más (tal como uno, dos o tres) hidrógeno se ha reemplazado por un halógeno. Los ejemplos incluyen trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo.

El término "alquileno" significa un grupo difuncional obtenido por remoción de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo definido anteriormente. Por ejemplo, metileno (es decir, $-CH_2-$), etileno (es decir, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$) y propileno (es decir, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(-CH_2-CH_3)-$ o $-CH_2-CH(CH_3)-$).

El término "alquenilo" significa un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y habitualmente de 2 a 20 átomos de carbono de longitud. Por ejemplo, "-alquileno de $C_{2-6}$" es el alquenilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. El grupo alquenilo incluye, pero no se limita a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 2-metil-2-buten-1-ilo, hepetenilo, octenilo y similares.

El término "alquinilo" contiene un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y habitualmente de 2 a 20 átomos de carbono de longitud. Por ejemplo, "-alquinilo de $C_{2-6}$" es el alquinilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

El término radicales "alcoxi" son éteres de oxígeno formados a partir de los grupos

alquilo descritos anteriormente.

El término "arilo", tal como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un sistema de anillo aromático mono o policíclico insustituido o sustituido que contiene átomos de carbono en el anillo. Los arilos preferidos son sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 6-10 miembros. Los arilos preferidos son fenilo y naftilo.

El término "heterocíclico" o "heterociclilo", tal como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un sistema de anillo no aromático mono o policíclico sustituido e insustituido que contiene uno o más heteroátomos, que comprende un anillo heterocíclico monocíclico, un anillo heterocíclico bicíclico, un anillo heterocíclico puenteado, un anillo heterocíclico fusionado o un anillo heterocíclico espiro. Los heteroátomos preferidos incluyen N, O, y S, que incluyen N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos. Preferentemente, el anillo tiene de tres a diez miembros y está completamente saturado o tiene uno o más grados de insaturación. Múltiples grados de sustitución, preferentemente uno, dos o tres, se incluyen dentro de la presente definición. Los ejemplos de estos grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, oxopiperidinilo, oxoazepinilo, azepinilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidroimidazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona y oxadiazolilo.

El término "heteroarilo", tal como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, representa un sistema de anillo aromático que contiene carbono(s) y al menos un heteroátomo. El heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, sustituido o insustituido. Un grupo heteroarilo monocíclico puede tener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras que un heteroarilo policíclico puede contener de 1 a 10 heteroátomos. Un anillo de heteroarilo policíclico puede contener una unión de anillo fusionada, espiro o puenteada, por ejemplo, heteroarilo bicíclico es un heteroarilo policíclico. Los anillos de heteroarilo bicíclicos pueden contener de 8 a 12 átomos miembros. Los anillos de heteroarilo monocíclicos pueden contener átomos de 5 a 8 miembros (carbonos y heteroátomos). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, tienilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazoliladeninilo, quinolinilo o isoquinolinilo.

El término "carbocíclico" se refiere a un anillo monocíclico sustituido o insustituido, anillo bicíclico, anillo puenteado, anillo fusionado, sistema de anillo no aromático de anillo espiro solo que contiene átomos de carbono. Los ejemplos de grupos "cicloalquilo" incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El término “uno(a) o más”, como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a uno(a) o varias(as). En algunas modalidades, “uno(a) o más” se refiere a 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas modalidades, “uno(a) o más” se refiere a 1, 2, 3 o 4. En algunas modalidades, “uno(a) o más” se refiere a 1, 2, o 3. En algunas modalidades, “uno(a) o más” se refiere a 1 o 2. En algunas modalidades, “uno(a) o más” se refiere a 1. En algunas modalidades, “uno(a) o más” se refiere a 2. En algunas modalidades, “uno(a) o más” se refiere a 3. En algunas modalidades, “uno(a) o más” se refiere a 4. En algunas modalidades, “uno(a) o más” se refiere a 5. En algunas modalidades, “uno(a) o más” se refiere a 6.

El término "sustituido", tal como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno se reemplaza por un sustituyente. Cuando uno o más sustituyentes están sustituidos en un anillo en la presente invención, significa que cada uno de los sustituyentes puede estar sustituido respectivamente de forma independiente en cada átomo del anillo del anillo que incluye, pero no se limita a, un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo. Además, cuando el anillo es un anillo policíclico, tal como un anillo fusionado, un anillo con puente o un anillo espiro, cada uno de los sustituyentes puede estar sustituido de forma independiente respectivamente en cada átomo del anillo del anillo policíclico.

El término "oxo" se refiere al átomo de oxígeno conjuntamente con el átomo de carbono unido del grupo  .

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los métodos establecidos en la presente.

El término "composición", tal como se usa en la presente, pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención como ingrediente activo, así como los métodos para preparar los presentes compuestos, también forman parte de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tales, se pretende que se incluyan en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es

decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes y también se pretende que estos solvatos estén abarcados dentro del alcance de esta invención.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Dado que los compuestos en la presente invención están destinados para uso farmacéutico, se proporcionan preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos 60% pura, más adecuadamente al menos 75% pura, especialmente al menos 98% pura (los % están en una base de peso por peso).

La presente invención incluye dentro de su alcance el profármaco de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que se convierten fácilmente in vivo en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto divulgado específicamente o con un compuesto que puede no divulgarse específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado in vivo después de la administración al sujeto. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los métodos establecidos en la presente.

La presente invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, también se incluyen mezclas de estereoisómeros, así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el curso de los procedimientos sintéticos usados para preparar estos compuestos al usar procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la técnica, los productos de estos procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros. El término "estereoisómero", como se usa en la presente invención, se refiere a un isómero en el que los átomos o grupos de átomos en la molécula están conectados entre sí en el mismo, orden pero difieren en la

disposición espacial, incluidos los isómeros conformacionales y los isómeros de configuración. Los isómeros de configuración incluyen isómeros geométricos e isómeros ópticos, y los isómeros ópticos incluyen principalmente enantiómeros y diastereómeros. La invención incluye todos los estereoisómeros posibles del compuesto (tal como atropisómero). La configuración absoluta del compuesto de la presente invención se puede confirmar a través de métodos técnicos generales tales como difracción de cristal único de rayos X o cocristal con una proteína mutante KRAS, o a través de la comparación de las actividades farmacológicas de dos isómeros con las actividades farmacológicas de un par de isómeros con *configuración* absoluta confirmada.

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos del hidrógeno pueden denominarse $^{1}H$ (hidrógeno), $^{2}H$ (deuterio) y $^{3}H$ (tritio). También se denotan comúnmente como D para deuterio y T para tritio. En la solicitud, $CD_3$ denota un grupo metilo en donde todos los átomos de hidrógeno son deuterio. Los isótopos de carbono incluyen $^{13}C$ y $^{14}C$. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en la presente, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado.

El término "derivado deuterado", usado en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un compuesto que tiene la misma estructura química que un compuesto de referencia, pero con uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un átomo de deuterio ("D"). Se reconocerá que se produce alguna variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. La concentración de isótopos de hidrógeno estables naturalmente abundantes, a pesar de esta variación, es pequeña e inmaterial en comparación con el grado de sustitución isotópica estable del derivado deuterado descrito en la presente. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a un "derivado deuterado" de un compuesto de la divulgación, al menos un hidrógeno se reemplaza con deuterio muy por encima de su abundancia isotópica natural (que es habitualmente aproximadamente 0.015%)

Cuando existe un tautómero del compuesto en la presente invención, la presente invención incluye cualquier tautómero posible y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos, excepto cuando se indique específicamente lo contrario.

La "molécula PROTAC" se refiere en la presente a que el compuesto descrito en la presente se conjuga con otro agente a través de un enlazador o no a través de un enlazador,

en donde, el compuesto funciona como un aglutinante o un inhibidor de la proteína K-Ras (que incluye proteína mutante K-Ras G12C, K-Ras G12D, K-Ras G12V, K-Ras G13D, K-Ras G12R, K-Ras G12S, K-Ras G12A, K-Ras Q61H y proteína tipo silvestre del K-Ras), por ejemplo, el compuesto se incorpora en quimeras dirigidas a la proteólisis (PROTAC).

A menos que se desprenda lo contrario del contexto, cuando un valor se expresa como "aproximadamente" X o "aproximadamente" X, se entenderá que el valor indicado de X tiene una precisión de ±10%, preferiblemente, ±5%, ±2%.

El término "sujeto" se refiere a un animal. En algunas modalidades, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un humano. Un "paciente", tal como se usa en la presente, se refiere a un sujeto humano. Como se usa en la presente, un sujeto "en necesidad de" un tratamiento si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en la calidad de vida de este tratamiento. En algunas modalidades, el sujeto ha experimentado y/o exhibido al menos un síntoma de cáncer a tratar y/o prevenir. En algunas modalidades, el sujeto ha sido identificado o diagnosticado con un cáncer que tiene una mutación K-Ras o a K-Ras G12A, K-Ras G12C, K-Ras G12D, K-Ras G12R, K-Ras G12S, K-Ras G12V, K-Ras G13D y/o K-Ras Q61H tipo silvestre

El término "inhibición", "que inhibe" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una condición dada, síntoma, o trastorno, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad de referencia de una actividad biológica o proceso.

El término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una modalidad, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aun otra modalidad, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aun otra modalidad, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

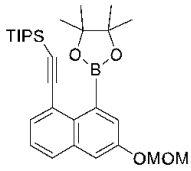
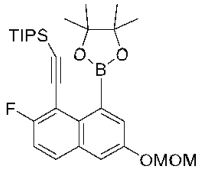
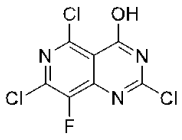
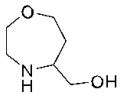
**Ejemplos**

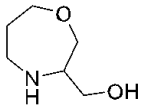
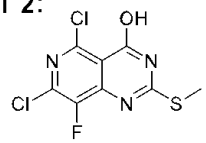
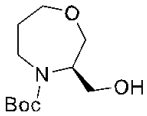
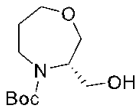
Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar mejor la presente invención. Todas las partes y los porcentajes son en peso y todas las temperaturas son grados Celsius, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Se han usado las siguientes abreviaturas en los ejemplos:

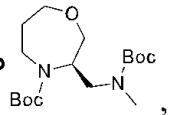
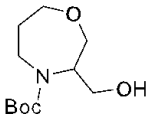
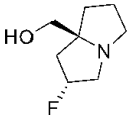
| | |
|---|---|
| DMF | N,N-dimetilformamida |
| EA/EtOAc | Acetato de etilo |
| Hex | Hexano |
| MeOH | Metanol |
| DCM | Diclorometano |
| DCE | 1,2-dicloroetano |
| EtOH | Etanol |
| THF | Tetrahidrofurano |
| DIEA/DIPEA | N,N-Diisopropiletilamina |
| $Pd(PPh_3)_4$ | Tetrakis(trifenilfosfina)paladio |
| $Pd(dppf)Cl_2$ | [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) |
| TFA | Ácido 2,2,2-trifluoroacético |
| CAN/MeCN/$CH_2CN$ | Acetonitrilo |
| $Et_3N$/TEA | Trietilamina |
| NIS | N-Yodosuccinimida |
| DMSO | Dimetil sulfóxido |
| NCS | N-clorosuccinimida |
| TBSCl | Cloruro de terc-butildimetilsililo |
| TMSCl | Cloruro de trimetilsililo |
| MOMCl | Cloruro de metoximetilo |
| MsCl | Cloruro de metanosulfonilo |
| LAH | Hidruro de litio y aluminio |
| LDA | Diisopropilamida de litio |
| LiHMDS | Hexametildisilazida de litio |
| $B_2(Pin)_2$ | Bis(pinacolato)diboro |
| NFSI | N-Fluorobencenosulfonamida |
| MTBE | Metil terc-butil éter |
| DMAP | N,N-dimetilpiridin-4-amina |
| DABCO | Trietilendiamina |
| TBAF | Fluoruro de tretrabutilamonio |
| m-CPBA | Ácido 3-cloroperbenzoico |
| NMP | N-metilpirrolidona |
| ta/TA/T.A | Temperatura ambiente |

| | |
|---|---|
| Min(s) | minuto(s) |
| h/hr(s) | hora(s) |
| ac. | acuoso(a) |
| Sat. | saturado(a) |
| TLC | Cromatografía de capa fina |
| TLC Prep | Cromatografía de capa fina preparativa |
| MOMO | Metoximetoxilo |
| TIPS | Triisopropilsililo |
| IPA | Alcohol isopropílico |
| cataCXium A Pd G3 | Metanosulfonato(diadamantil-n-butilfosfino-2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) |
| 4A MS | Tamiz molecular 4A |
| CP | Compuesto |
| TA | Temperatura ambiente |
| *Confirmado* | Se ha confirmado la configuración absoluta del compuesto |
| *Supuesto* | Se ha supuesto la configuración absoluta del compuesto |
| Grubbs 2nd Gen | CATALIZADOR GRUBBS 2DA GENERACIÓN |
| DMAc | N,N-Dimetilacetamida |
| Xantphos | 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantheno |
| DEA | dietilamina |

**Preparación de los compuestos intermedios**

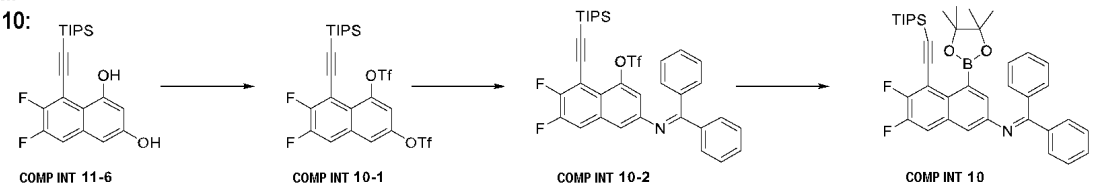
COMP INT 1:  , COMP INT 2:  , COMP INT 3:  , COMP INT 4:  ,

COMP INT 5:  , COMP INT 6:  , COMP INT 7:  , COMP INT 8:  ,

COMP INT 9:  , COMP INT 12:  , COMP INT 14:  .

El compuesto intermedio anterior se adquirió o preparó mediante la técnica anterior.

COMP INT 10:

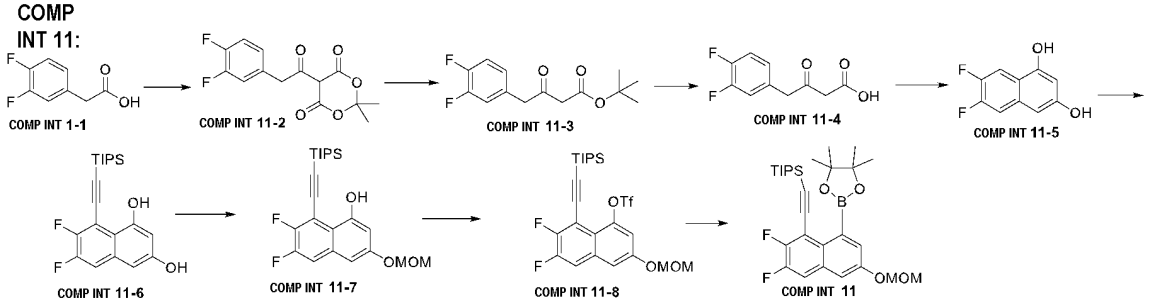



A una solución del **COMP INT11-6** (8.2 g) en DCM (100 mL) se adicionó DIEA (11.82g), se dejó caer anhídrido trifluorometanosulfónico (15.77g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche bajo $N_2$, se ajustó a pH 8 con solución de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se procesó posteriormente y se purificó para dar el **COMP INT10-1** (9.24g).

Una solución del **COMP INT10-1** (9.24g), benzofenona imina (3.34g), $Cs_2CO_3$ (14.87g), Pd $_2$(dba) $_3$(0.90g) y Xantphos (1.7g) en 1,4-dioxano (100 mL) se agitó a 80°C durante la noche bajo $N_2$. La solución se extrajo con EA. La capa orgánica separada se procesó posteriormente y se purificó para dar el **COMP INT10-2** (5.71g).

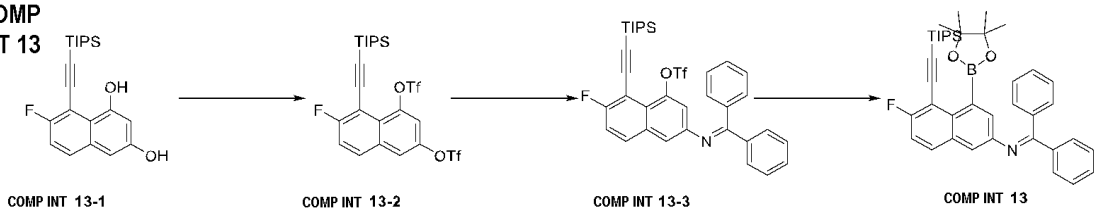
Una solución del **COMP INT10-2** (5.71g), KOAc (2.67g), bis (pinacolato) diboro (4.24g) y Pd (dppf)$Cl_2$ (0.66g) en tolueno (60 mL) se agitó a 120°C durante la noche bajo $N_2$. La solución se extrajo con EA. La capa orgánica separada se procesó posteriormente y se purificó para dar el **COMP INT10** (3.02g).

COMP INT 11:



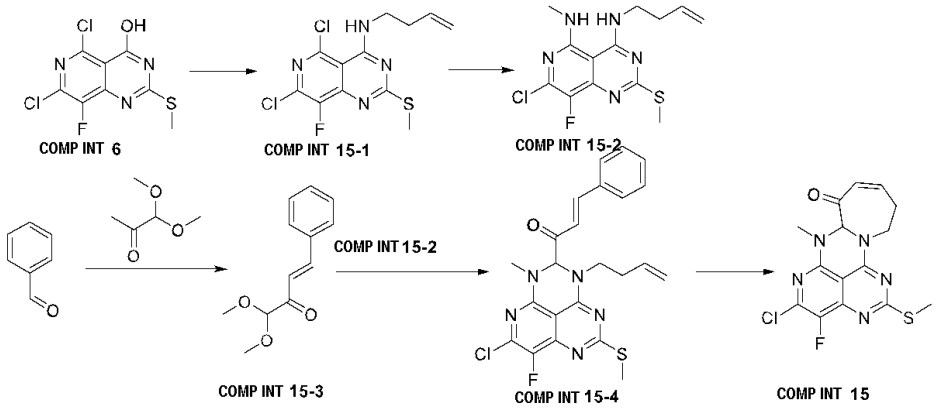

**COMP INT11** se preparó el procedimiento similar para la síntesis del **COMP INT 2** en la WO2021041671.

COMP INT 13




**COMP INT 13** se preparó el procedimiento similar para la síntesis del **COMP INT 10**.

COMP INT 15




A una solución del **COMP INT6** (4.03g) y DIEA (8 mL) en tolueno (25 mL) se adicionó $POCl_3$ (4 mL) bajo $N_2$ y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 horas y se concentró. El residuo se diluyó con DCM (40 mL), se adicionó DIEA (3 mL) y clorhidrato de but-3-en-1-amina (1.65g,). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora, se diluyó con DCM y $H_2O$. La capa orgánica separada se concentró y se purificó para dar el **COMP INT15-1** (4.61g). MS: m/z: 333 $[M+H]^+$.

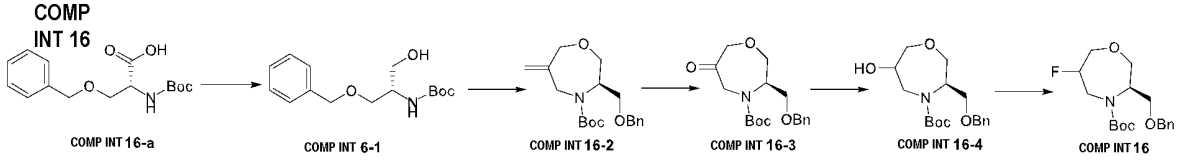
A una solución del **COMP INT15-1** (4.61g) y clorhidrato de metanamina (2.86g) en DMAc (40 mL) se adicionó DIEA (9.07g). La mezcla se purgó con nitrógeno seguido de agitación a 70°C durante 16 horas, se diluyó con EA y $H_2O$. La capa orgánica separada se concentró y se purificó para dar el **COMP INT15-2** (3.60g). MS: m/z: 328 $[M+H]^+$.

A una solución de benzaldehído (1.00g) en MeOH (20 mL) se adicionó piperidina (2.34g) y 1,1-dimetoxipropan-2-ona (4.36g). La mezcla se purgó con nitrógeno seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EA y se lavó con agua. La capa orgánica separada se concentró y se purificó para dar el **COMP INT15-3** (1.0g). MS: m/z: 207 $[M+H]^+$.

A una solución del **COMP INT15-3** (0.31g) y **COMP INT 15-2** (0.38g) en DMSO (5 mL) se adicionó TsOH $\bullet \cdot H_2O$ (0.30g). La mezcla se purgó con nitrógeno seguido de agitación a 80°C durante la noche, se enfrió a TA, se diluyó con EA y se lavó con agua. La capa orgánica separada se concentró y se purificó para dar el **COMP INT15-4** (0.48g). MS:m/z: 470 $[M+H]^+$.

A una solución del **COMP INT15-4** (1.12g) en tolueno (20 mL) se adicionó Grubbs Gen 2nd (0.42g). La mezcla se purgó con nitrógeno seguido de agitación a 80°C durante 2 h, se enfrió a TA y se concentró. El residuo se purificó para dar el **COMP INT15** (0.28g). MS: m/z: 366 $[M+H]^+$.

COMP INT 16



Una solución del **COMP INT16-a** (70.59g) y TEA (29.70g) en THF (1000 mL) se enfrió a -15°C y a la mezcla resultante se adicionó clorhidrato de carbono de isobutilo (36.31g), se agitó durante 2 horas a la misma temperatura y se filtró. El filtrado se enfrió a 0°C y se adicionó a una solución de $NaBH_4$ (16.71g) en agua (200 mL) gota a gota. La solución se agitó durante 1 hora a 0°C, se extinguió con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se procesó posteriormente y se purificó para dar el **COMP INT 16-1** (74.35g). MS (ESI, m/z:): 282 $[M+H]^+$.

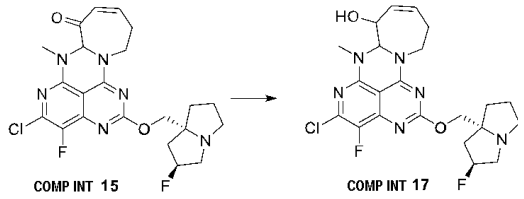
A una solución de 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (1.92g) en DMF (15 mL) se adicionó hidruro de sodio (60% en aceite, 1.77g) bajo nitrógeno a 0°C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 minutos. Se adicionó una solución del **COMP INT16-1** (3.82g) en THF seco (15 mL) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 18 horas, se diluyó con EA y agua. La capa orgánica separada se procesó posteriormente y se purificó para dar el **COMP INT16-2** (2308 mg). MS: m/z: 334 $[M+H]^+$.

A una solución del **COMP INT16-2** (2308 mg) y $K_2OsO_4 \bullet 2H_2O$ (0.13g) en THF (25 mL) y agua (12 mL) se adicionó $NaIO_4$ (6.06g). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas, se diluyó con EA y agua. La capa orgánica separada se procesó posteriormente y se purificó para dar el **COMP INT16-3** (2165 mg). MS: m/z: 336 $[M+H]^+$.

A una solución del **COMP INT16-3** (2165 mg) en THF (15 mL) se adicionó $NaBH_4$ (495 mg) bajo nitrógeno a -20°C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora, se diluyó con EA y $NH_4Cl$ saturado. La capa orgánica separada se procesó posteriormente y se purificó para dar el **COMP INT16-4** (2.02g). MS: m/z: 338 $[M+1]^+$.

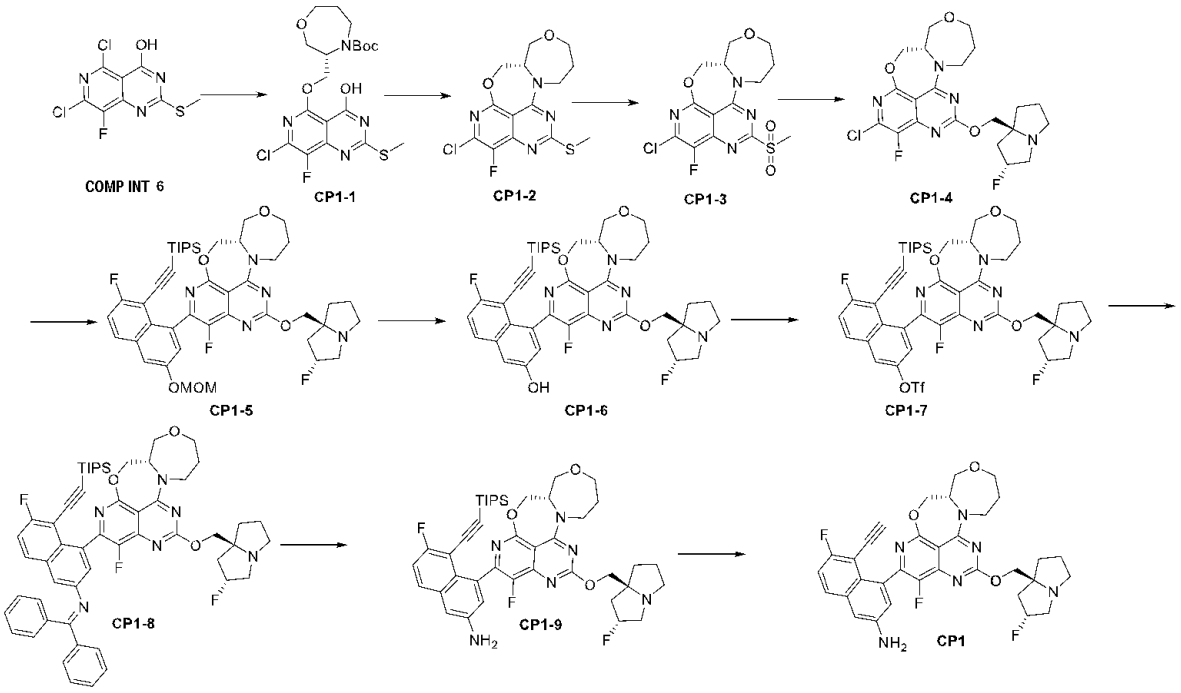
A una solución del **COMP INT16-4** (2.02g) en DCM (15 mL) se adicionó BAST (495 mg) bajo nitrógeno a -20°C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 18 horas, se diluyó con DCM y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica separada se concentró y se purificó para dar el **COMP INT16** (0.98g). MS: m/z: 340 $[M+1]^+$.

**COMP INT 17**




A una solución del **COMP INT15** (2.02g) en MeOH (200 mL) y DCM (300 mL) se adicionó $NaBH_4$ (0.64g) y $CeCl_3 \bullet 7H_2O$ (6.12g) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas, se extinguió con $H_2O$ y se extrajo con EA. La capa orgánica se procesó posteriormente para dar el **COMP INT17** (2.02g, crudo). MS: m/z: 479 $[M+1]^+$.

**Ejemplo 1**




El **CP1-5** se preparó de una manera similar al procedimiento de WO2023046135.

A una solución del **CP1-5** (296 mg) en $CH_3CN$ (15 mL) se adicionó HCl (4M en 1,4-dioxano, 5 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora y se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con $NaHCO_3$ ac., (sat.). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el **CP1-6** (316 mg). MS (ESI, m/z:): 774 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP1-6** (292 mg) y piridina (360 mg) en DCM (6 mL) se enfrió a -20°C, se adicionó gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (573 mg) y la mezcla se calentó a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante TLC Prep (DCM: MeOH=30: 1, v/v) para obtener el **CP1-7** (251 mg). MS (ESI, m/z:): 906 $[M+H]^+$.

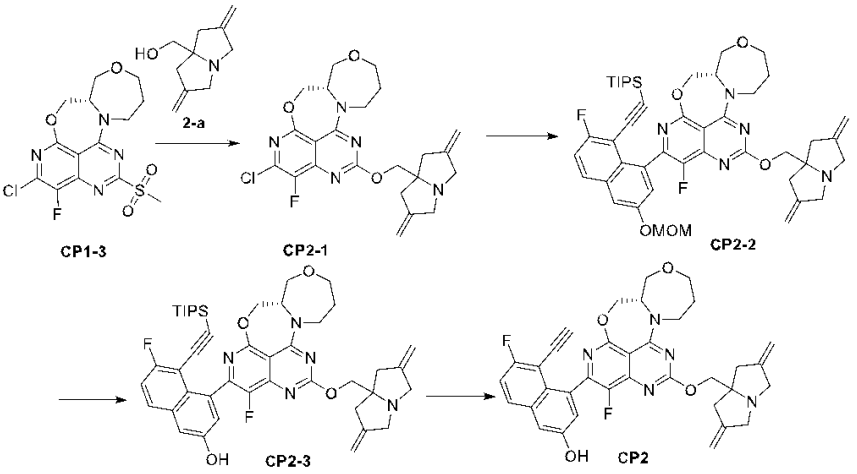
Una solución del **CP1-7** (51 mg), benzofenona imina (24 mg), $Pd_2(dba)_3$ (12 mg), Xantphos (13 mg) y $Cs_2CO_3$ (55 mg) en tolueno (3 mL) se agitó a 100°C durante 16 horas bajo $N_2$ y se diluyó con EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante TLC Prep (hex: EA=0: 1, v/v) para obtener el **CP1-8** (49 mg). MS (ESI, m/z:): 937 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP1-8** (49 mg) en DCM (3 mL) se adicionó HCl (4M en 1,4-dioxano, 0.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas y se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con $NaHCO_3$ ac., sat. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el **CP1-9** (53 mg). MS (ESI, m/z:): 773 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP1-9** (53 mg) en DMF (3 mL) se adicionó CsF (105 mg). La

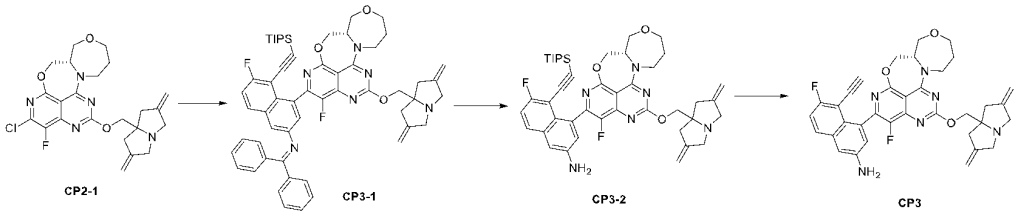
mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas, se filtró para recolectar el filtrado. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC Prep (Ultimate XB-C18, fase A: 0.05% de TFA en agua, fase B: $CH_3CN$, Gradiente: 10% de B a 28% de B en 25 min a una velocidad de flujo de 40 mL/min, 228 nm) para obtener el **Compuesto 1** (**CP1**, *confirmado*). MS (ESI, m/z:): 617 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 2**




**Compuesto 2** (CP2, 38.5 mg, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP1** con 2-a. MS (ESI, m/z:): 624 $[M+H]^+$.

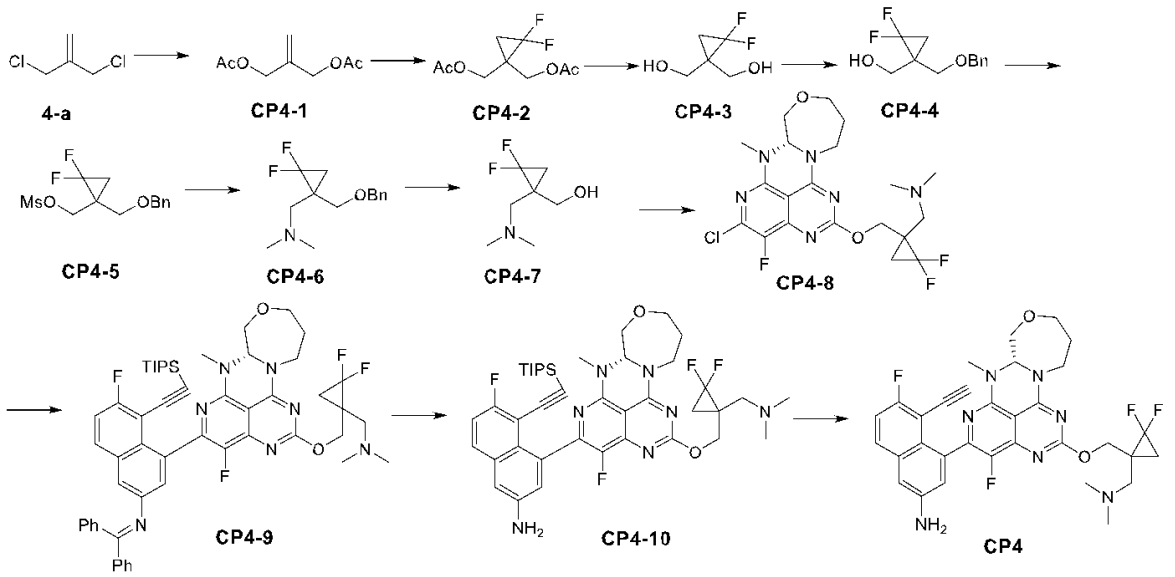
**Ejemplo 3**




A una solución del **CP2-1** (103 mg) y **COMP INT13** (337 mg) en tolueno (7.5 mL) y agua (1.5 mL) se adicionó $Cs_2CO_3$ (147 mg) y cataCXium A Pd G3 (18 mg). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche bajo $N_2$, se procesó posteriormente y se purificó mediante TLC Prep para dar el **CP3-1** (65 mg). MS: m/z: 943 $[M+H]^+$.

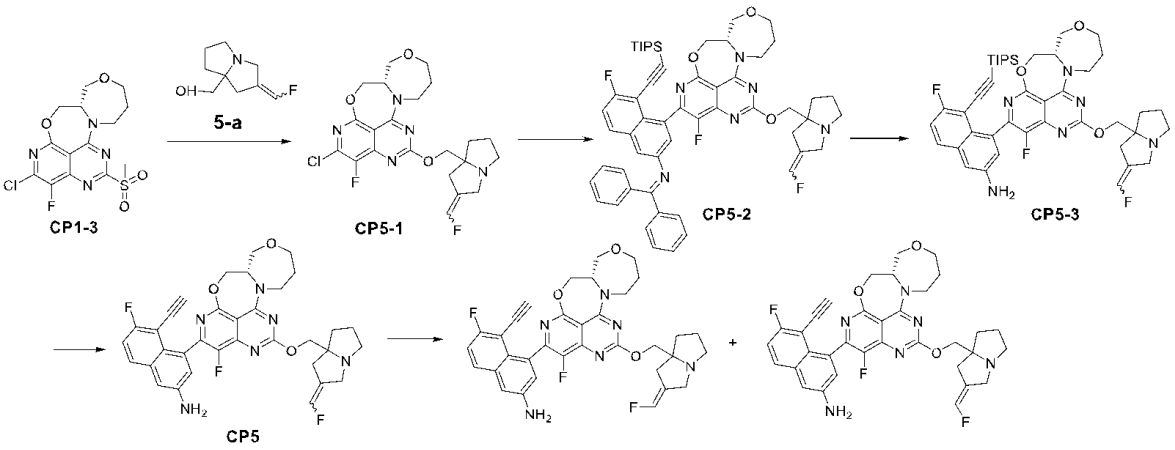
El **Compuesto 3** (**CP3**, 19.5 mg, sal de TFA, *confirmado*) se obtuvo mediante un procedimiento similar de preparación del **CP1** con el **CP3-1**. MS (ESI, m/z:): 623 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 4**



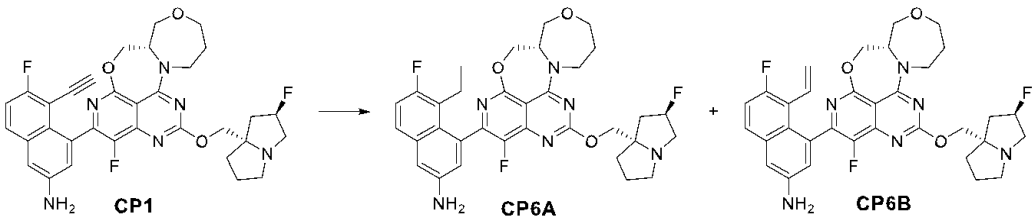

**Compuesto 4** (**CP4**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP9**.

**Ejemplo 5**



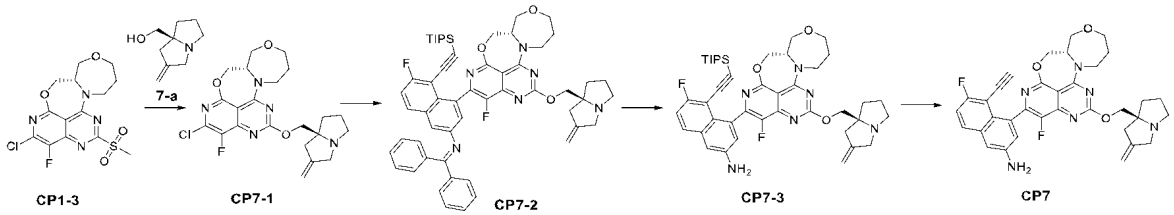

**Compuesto 5** (**CP5**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP3** con el **5-a** y **CP1-3**, purificado y separado por HPLC Prep (Ultimate XB-C18, 30mm×150mm, 5um, A: 0.1% de TFA en agua, B: $CH_3CN$, Gradiente: 15% de B a 35% de B en 30 min a una velocidad de flujo de 40 mL/min, 250 nm) para dar el **Compuesto 5A** (**CP5A**, 2.9 mg, el primer pico, sal de TFA) y el **Compuesto 5B** (**CP5B**, 3.6 mg, el segundo pico, sal de TFA). MS (ESI, m/z:): 629 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 6**



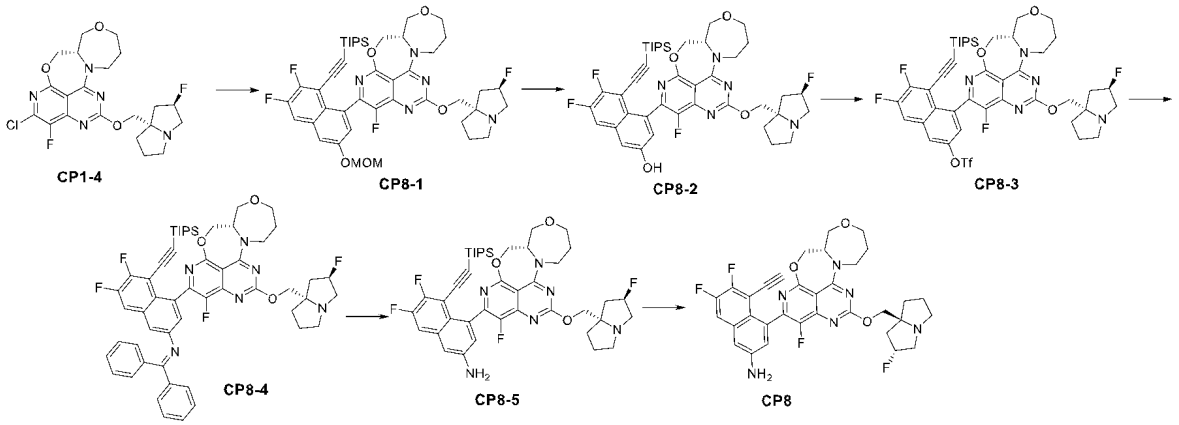

A una solución del **CP1** (30 mg) en MeOH (10 mL) se adicionó Pd/C (75mg, 10% de contenido). La mezcla se agitó durante 1.5 horas a TA bajo $H_2$, se filtró y el filtrado se concentró, se purificó y se separó por HPLC Prep (Agela Durashell C18, 30mm×250mm, 10um, A: 0.1% de TFA en agua, B: $CH_3CN$, Gradiente: 10% de B a 29% de B en 31 min a una velocidad de flujo de 40ml/min, 230nm) para dar el **Compuesto 6A** (**CP6A**, 4.7mg, sal de TFA, *confirmado*) LCMS: m/z: 621 $[M+H]^+$ y **Compuesto 6B** (**CP6B**, 10mg, sal de TFA, *confirmado*). LCMS: m/z: 619 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 7**



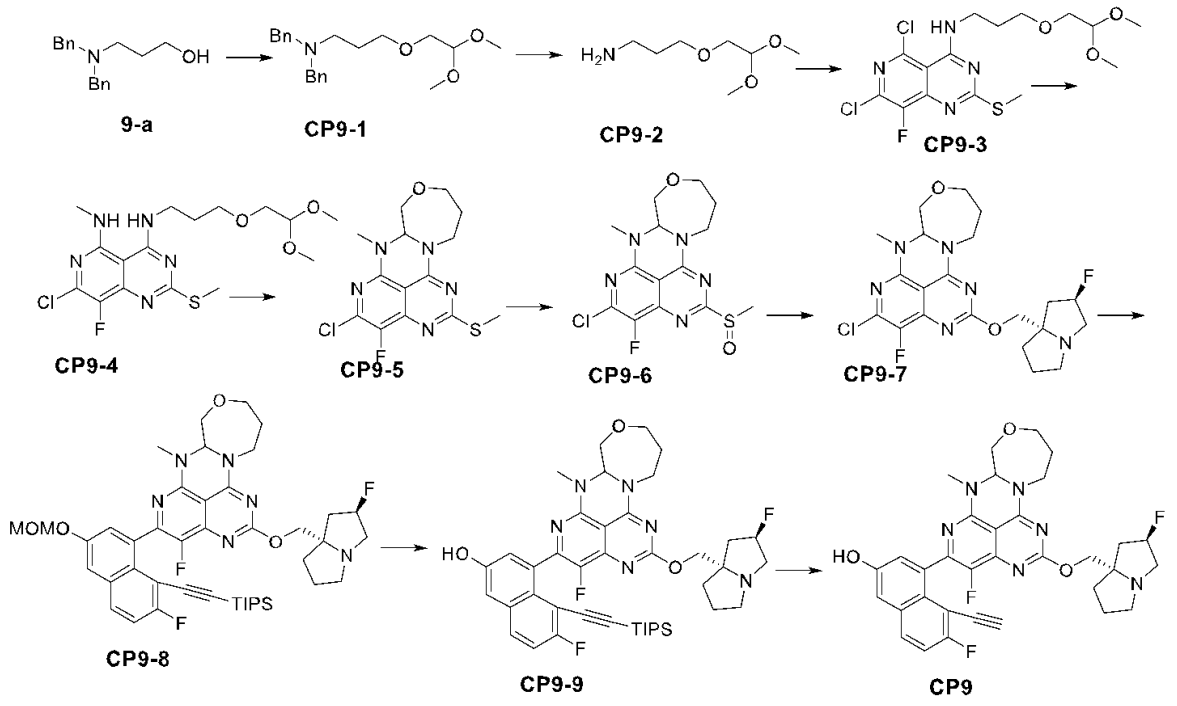

**Compuesto 7** (**CP7**, 25.9mg, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP1** con el **7-a** y **CP1-3**. LCMS: m/z: 611 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 8**




El **Compuesto 8** (**CP8**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP1** con el **COMP INT11** y **CP1-4**. LCMS: m/z: 635 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 9**




A una solución del **9-a** (2.49g) en THF (10 mL) se adicionó NaH (60% en aceite, 1.15g) a 0°C. Después de agitar durante 0.75h, a la mezcla se adicionaron DMAP (63 mg), TBAI (394 mg) y bromoacetaldehído dimetil acetal (4.35g). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 23 horas, se extinguió con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para dar el **CP9-1** (3.55g). LCMS: m/z: 343 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP9-1** (1.56g) en MeOH (25 mL) se adicionó $Pd(OH)_2/C$ (0.84g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 horas bajo $H_2$, se filtró y el filtrado se concentró para dar el **CP9-2** (0.75g). MS: m/z: 164 $[M+H]^+$.

A una solución del **COMP INT6** (1.27g) y DIEA (1.76g) en tolueno (15 mL) se adicionó $POCl_3$ (0.8 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1.5 horas y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en DCM (10 mL), se adicionó **CP9-2** (0.75g) y DIEA (2 mL) a 0°C. La reacción se agitó a TA durante 1.5 h, se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica recolectada se lavó con salmuera, se secó, se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice para dar el **CP9-3** (1.38g). MS: m/z: 425 $[M+H]^+$.

Una mezcla del **CP9-3** (0.31g), clorhidrato de metilamina (216 mg), $Cs_2CO_3$ (1254 mg) y DMAc (4 mL) en botella sellada de 8 mL se agitó a 100°C durante 17 h, se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró y se purificó por TLC Prep para dar el **CP9-4** (226 mg). MS: m/z: 420 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP9-4** (200 mg) en 1,4-dioxano (4 mL) se adicionó $TsOH•H_2O$ (97 mg). La solución se agitó a 100°C durante 24 h bajo $N_2$, se diluyó con agua y se extrajo con

EA. La capa orgánica recolectada se lavó con salmuera, se secó, se concentró y se purificó por TLC preparativa para dar el **CP9-5** (52 mg). MS: m/z: 356 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP9-5** (52 mg) en DCM (10 mL) se adicionó m-CPBA (50 mg) a TA. La mezcla se agitó durante 0.75 h, se extinguió con $Na_2S_2O_3$ ac., y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ ac., se secó y se concentró para dar el **CP9-6** (58 mg). MS: m/z: 372 $[M+H]^+$.

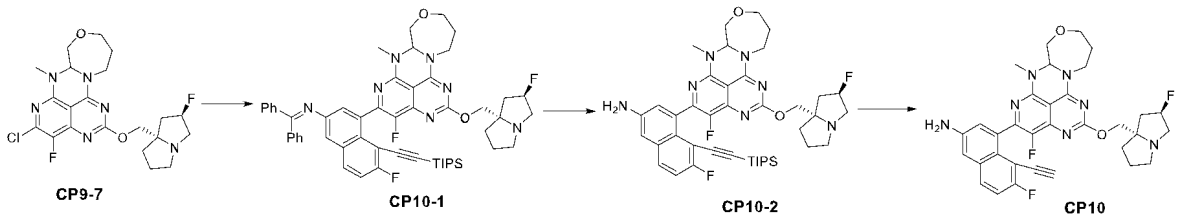
A una solución del **COMP INT14** (42 mg) en THF (3 mL) se adicionó t-BuONa (30 mg). Después de agitar durante 10 min**,** se adicionó **CP**9-6 (58 mg) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a TA durante 0.5 h, se extinguió con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró y se purificó por TLC Prep para dar el **CP9-7** (53 mg). MS: m/z: 467 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP9-7** (53 mg), **COMP INT2** (77 mg) en tolueno (6 mL) y agua (1.5 mL) se adicionó cataCXium A Pd G3 (23 mg) y $Cs_2CO_3$ (91 mg). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 horas bajo $N_2$. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica recolectada se lavó con NaCl ac., se secó, se concentró y se purificó por TLC Prep para dar el **CP9-8** (43 mg). MS: m/z: 817 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP9-8** (43 mg), HCl (4M en dioxano, 1 mL) en DCM (3 mL) se agitó a TA durante 1 h. La solución se concentró, se diluyó con solución de $NaHCO_3$ sat., se extrajo con EA. La capa orgánica recolectada se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar **CP9-9** (51 mg, crudo). MS: m/z: 773 $[M+H]^+$.

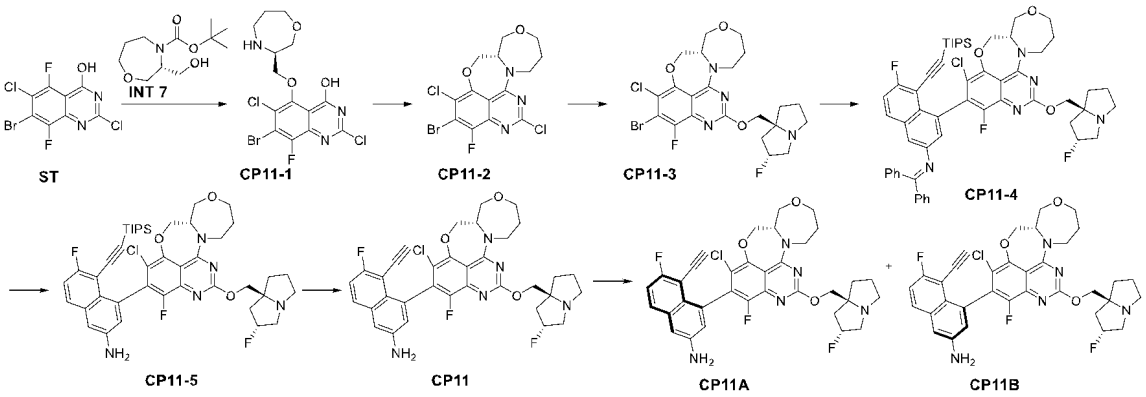
Una mezcla del **CP9-9** (51 mg, crudo) y CsF (0.30 g) en DMF (5 mL) se agitó a 40°C durante 1.5 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (Daisogel-C18, 50 mm×250 mm, 10 um, A: 0.05% de TFA en agua, B: $CH_3CN$, Gradiente: 20% de B a 45% de B en 35 min a una velocidad de flujo de 70 mL/min, 225 nm) para liofilizar para dar el **Compuesto 9** (**CP9**, 8 mg, sal de TFA, *confirmado*). MS: m/z: 617 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 10**




**Compuesto 10** (**CP10**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP9** con el **CP9-7** y **COMP INT13** y purificado mediante HPLC preparativa (YMC-Triart C18-S12nm, fase A: 0.1% de TFA en agua, fase B: $CH_3CN$, Gradiente: 15% de B a 45% de B en 30 min a una velocidad de flujo de 70mL/min, 226nm). LCMS: m/z: 616 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 11**

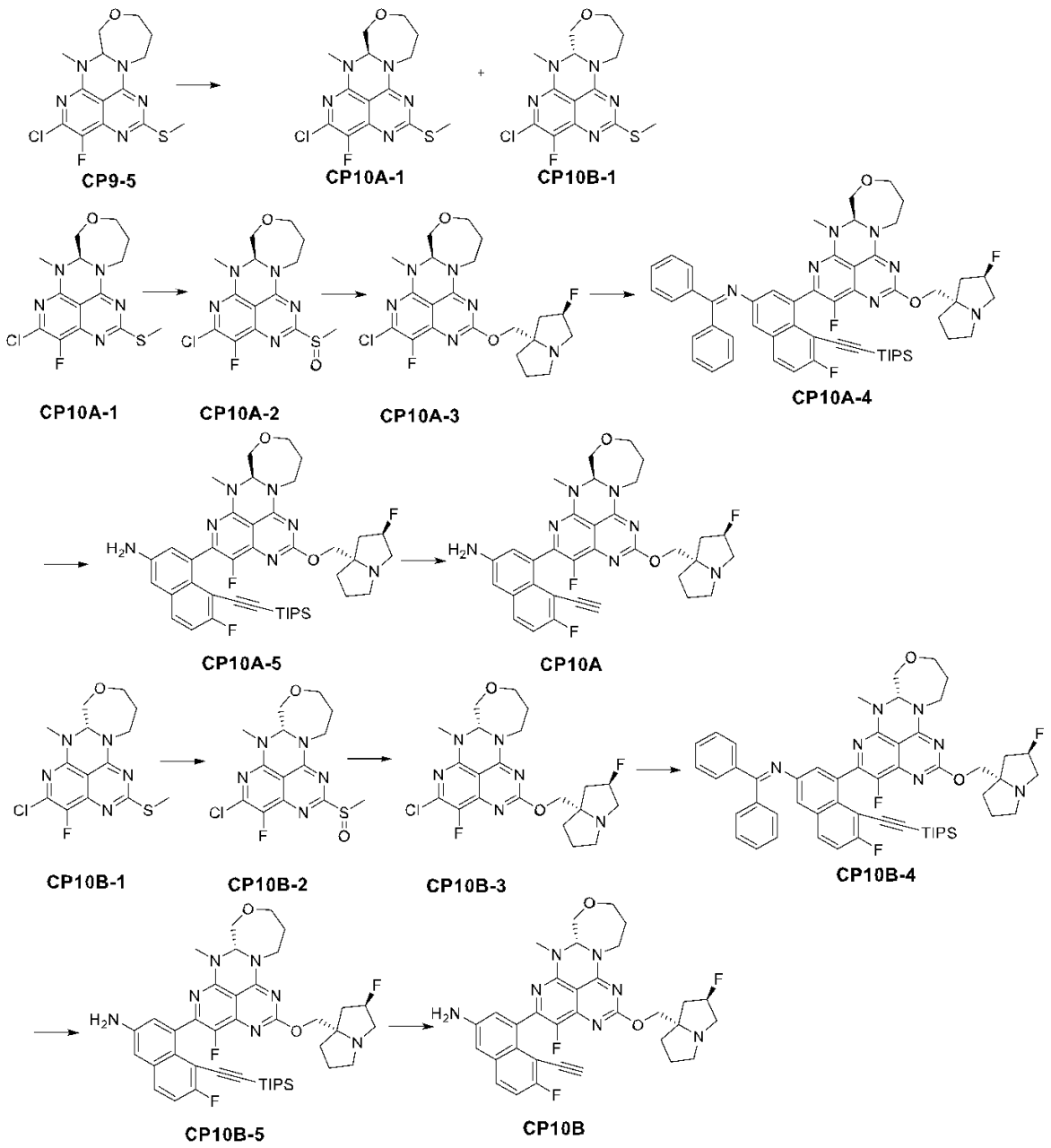



**CP11-3** se sintetizó de una manera similar al **CP1-4** con el **COMP INT7** y **ST**.

**Compuesto 11** (**CP11**, 7.1 mg) se sintetizó de una manera similar al **CP3** con el **CP11-3** y el **COMP INT13**. MS: m/z: 650 $[M+H]^+$.

**CP11** (3.08 mg) se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SC (2cm×25cm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 17 ml/min. Esto dio como resultado el primer pico **Compuesto 11A** (**CP11A**, 2.8mg, Tiempo de retención: 5.510 min, *confirmado*) y **Compuesto 11B** (**CP11B**, 2.4mg, el segundo pico, Tiempo de retención: 8.137min, *confirmado*).

**Ejemplo 12**




**CP9-5** (0.155 g) se separó mediante HPLC preparativa Gilson con las siguientes condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SC (2cm×25cm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 16 mL/min para obtener el **CP10A-1** (83 mg, Tiempo de retención: 6.65 min) y **CP10B-1** (61mg, Tiempo de Retención: 9.253 min) respectivamente.

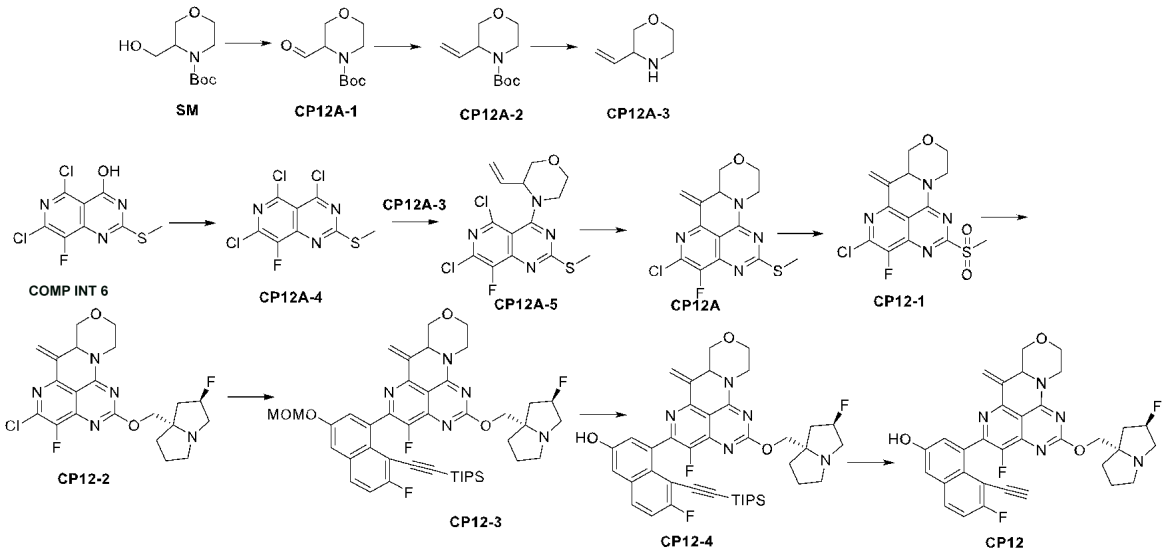
**CP10A-3** se sintetizó de una manera similar al **CP9-7** con el **CP10A-1**.

**Compuesto 10A** (**CP10A**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP3** con el **CP10A-3,** purificado mediante HPLC preparativa (Daisogel-C18, fase A: 0.1% de TFA en

agua, fase B: $CH_3CN$, gradiente: 15% de B a 36% de B en 38 min a una velocidad de flujo de 60 mL/min, 230 nm) y liofilizado para obtener el **CP10A** (26.4 mg, sal de TFA).MS (ESI, m/z:): 616 $[M+H]^+$.

**Compuesto 10B** (**CP10B**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP10A** con el **CP10B-1,** purificado mediante HPLC preparativa (Daisogel-C18, fase A: 0.1% de TFA en agua, fase B: $CH_3CN$, gradiente: 15% de B a 35% de B en 32 min a una velocidad de flujo de 60 mL/min, 230 nm) y liofilizado para obtener **CP10B** (12.3 mg, sal de TFA). MS (ESI, m/z:): 616 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 13**




A una solución de **SM** (2.6 g) en DCM (80 mL) se adicionó Dess-Martin (6.1 g) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante la noche, se extinguió con 5% de tiosulfato de sodio en solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 15 minutos y se lavó con DCM. La capa orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP12A-1** (1.0 g). LCMS: m/z: 216 $[M+H]^+$.

Una solución de yoduro de metiltrifenilfosfonio (3.0 g) y t-BuOK (834.6 mg) en THF (37 mL) a TA se calentó a 45°C y se agitó durante 1 h. Se adicionó **CP12A-1** (800 mg) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA. La capa orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP12A-2** (350 mg). LCMS: m/z: 214 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP12A-2** (40 mg) en dioxano (1.6 mL) se adicionó 4M HCl/dioxano (0.4 mL) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener el **CP12A-3** (crudo) sin ninguna purificación. MS (ESI, m/z:): 114.3 $[M+H]^+$.

A una solución del **COMP INT6** (52 mg) en $POCl_3$ (1 mL) se adicionó DIEA (0.1 mL) y la mezcla resultante se agitó a 110°C durante 1 h. la mezcla de reacción se concentró para obtener el **CP12A-4** (crudo) sin ninguna purificación.

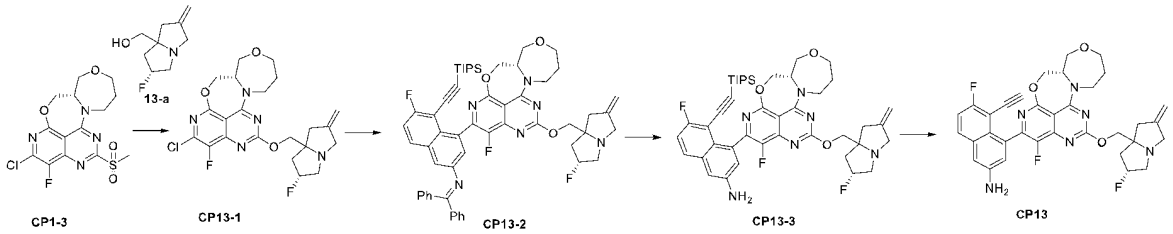
A una solución del **CP12A-4** (crudo, 0.188mmol) en DCM (2 mL) a -40°C se adicionó DIEA (162.4 mg) y **CP12A-3** (crudo, 0.188mmol). La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 1 h. Al completarse, se adicionó $H_2O$ a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP12A-5** (30 mg). LCMS: m/z: 375 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP12A-5** (30 mg), se adicionó $K_3PO_4$ (50.9 mg) y Pd (dppf)$Cl_2$ (6 mg) en tolueno/$H_2O$=10/1 (1.1 mL) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 105°C durante la noche bajo $N_2$. Al completarse, se adicionó $H_2O$ a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se procesó posteriormente para dar el **CP12A** (10 mg) como un sólido amarillo. MS (ESI, m/z:): 339 $[M+H]^+$. $^1$H RMN (300MHz, DMSO-d $_6$): δ 6.63 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.61 (s, 3H).

**CP12-2** se sintetizó de una manera similar al **CP1-4** con el **CP12A**.

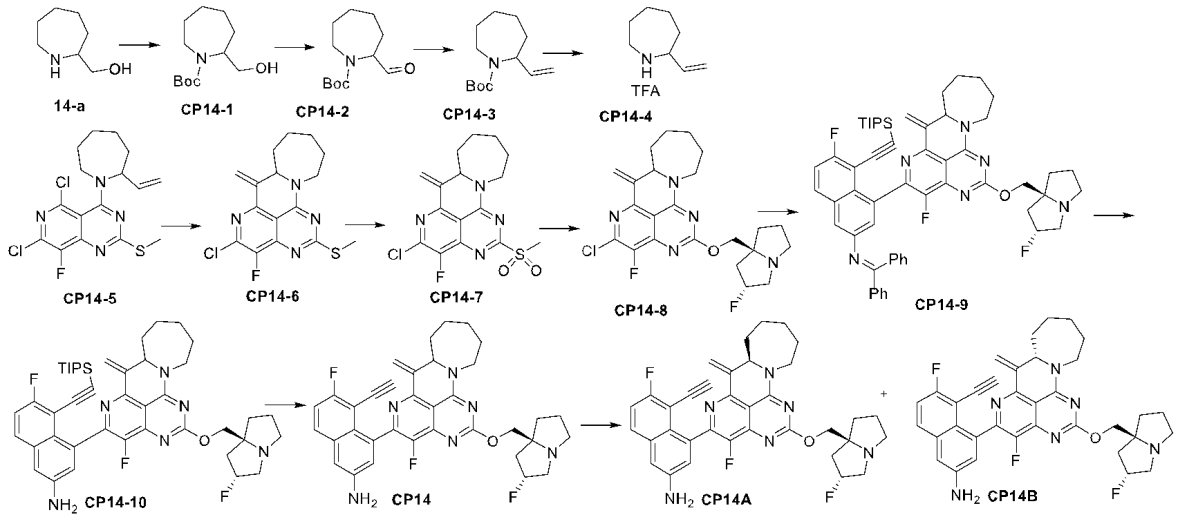
**Compuesto 12** (**CP12**, 1.4mg, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP2** con el **CP12-2**. LCMS: m/z: 600 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 14**




**Compuesto 13** (**CP13**, 8mg, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP5** usando **CP1-3** y **13-a**. LCMS: m/z: 629 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 15**

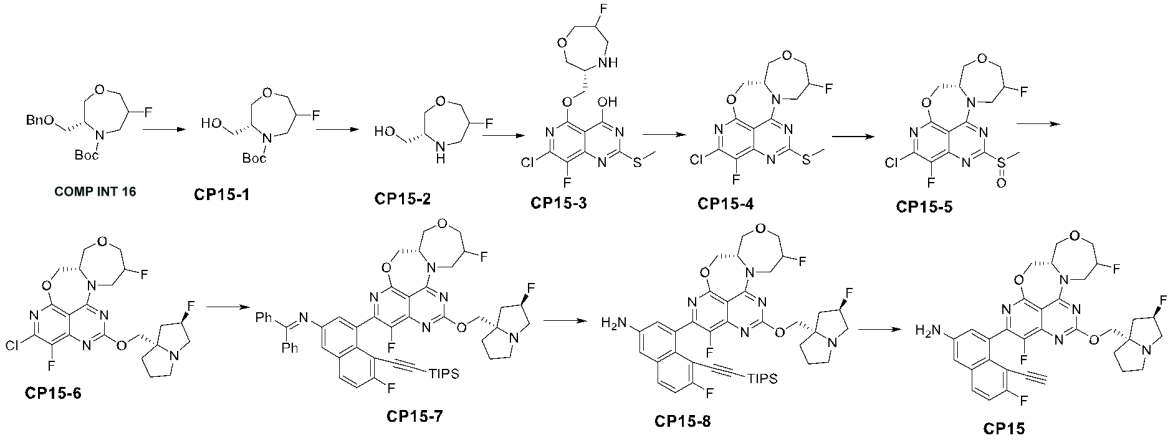



Una solución de **14-a** (1.119g), TEA (3.408g) y $Boc_2O$ (2.483g) en DCM (30 mL) se agitó durante 16 h a TA. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP14-1** (1542 mg). LCMS: m/z: 230 $[M+H]^+$.

**CP14-8** (321 mg) se sintetizó de una manera similar al **CP12-2** con el **CP14-1**.

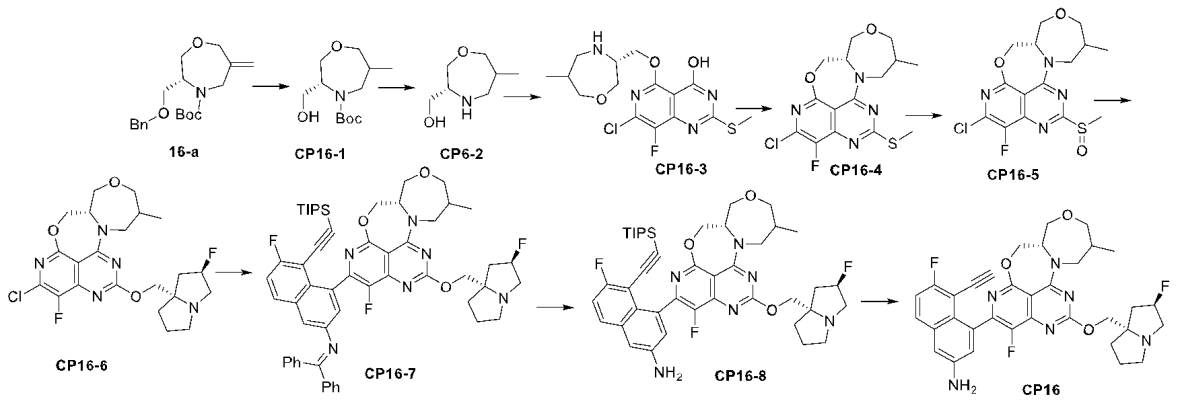
**Compuesto 14** (**CP14**) se sintetizó de una manera similar al **CP3** con el **CP14-8** y separado por HPLC preparativa (columna C18, A: 0.05% de TFA en agua, B: $CH_3CN$, gradiente: 25% de B a 45% de B en 40 min; a una velocidad de flujo de 70mL/min, 230nm) para dar el **Compuesto 14A** (CP14A, 12mg, el primer pico, *confirmado*) y **Compuesto 14B** (**CP14B**, 42mg, el segundo pico, *confirmado*). LCMS: m/z: 611 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 16**




**Compuesto 15** (**CP15**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP30** con el **COMP INT16**.

**Ejemplo 17**




A una solución del **16-a** (249 mg) en metanol (15 mL) se adicionó Pd/C (235 mg). La solución se agitó bajo $H_2$ durante 6 h, se filtró y el filtrado se concentró para obtener el **CP16-1** (201 mg). MS (ESI, m/z:): 246 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP16-1** (201 mg) en $CH_3CN$ (6 mL) se adicionó HCl (4M en 1,4-dioxano, 2 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1.5 hora y se concentró. Al residuo se adicionó $CH_3CN$ (5 mL) y $NaHCO_3$ ac., (1 mL), ultrasonido y concentrado. Al residuo se le adicionó DCM y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el **CP16-2** (168 mg). MS (ESI, m/z:): 146 $[M+H]^+$.

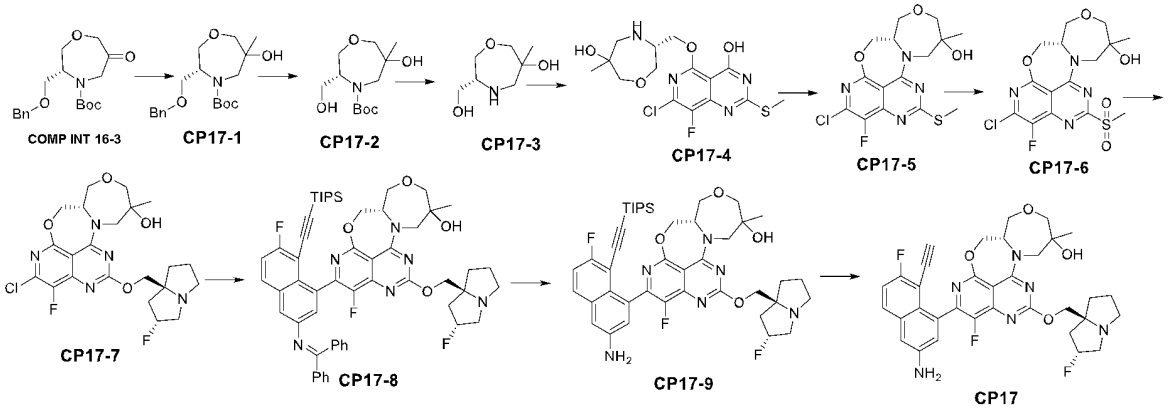
Una solución del **CP16-2** (168 mg) en THF (10 mL) se enfrió mediante un baño de etanol con hielo. Se adicionó NaH (194 mg, 60% de contenido en aceite) en lotes, seguido del **COMP INT6** (331 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se extinguió con 2 gotas de agua. La solución se purificó con RP-flash para obtener el **CP16-3** (161 mg). MS (ESI, m/z:): 389 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP16-3** (161 mg) en DCM (15 mL) se adicionó DIEA (326 mg) y BOP-Cl (362 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 horas, se extinguió con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL). La capa orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP16-4** (30 mg). MS (ESI, m/z:): 371 $[M+H]^+$.

**CP16-6** se sintetizó de una manera similar al **CP1-4** con el **CP16-4**.

**Compuesto 16** (**CP16**, 1.2mg, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP3** con el **CP16-6**. LCMS: m/z: 631 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 18**



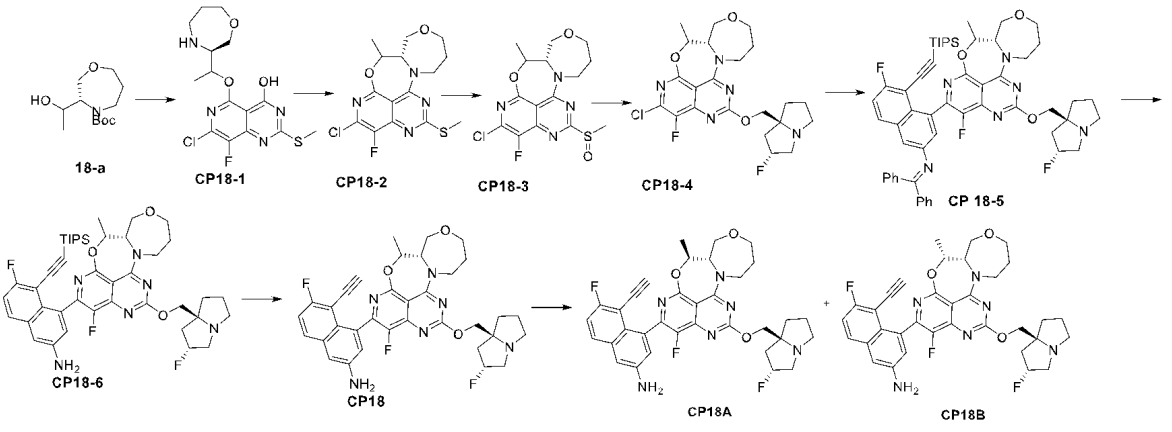

Una solución del **COMP INT16-3** (352 mg) en THF (10 mL) se enfrió a -70°C bajo $N_2$. Se adicionó bromuro de metilmagnesio (1M en THF, 4 mL) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -70°C, se extinguió con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP17-1** (361 mg). MS (ESI, m/z:): 352 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP17-1** (361 mg) en metanol (15 mL) se adicionó Pd/C (354 mg) en $H_2$. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas, se filtró y el filtrado se concentró para obtener **CP17-2** (236 mg). MS (ESI, m/z:): 262 $[M+H]^+$.

**CP17-7** se sintetizó de una manera similar al **CP16-6** con el **CP17-2**.

**Compuesto 17** (**CP17**, 19.1mg, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP3** con el **CP17-7**. LCMS: m/z: 647 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 19**

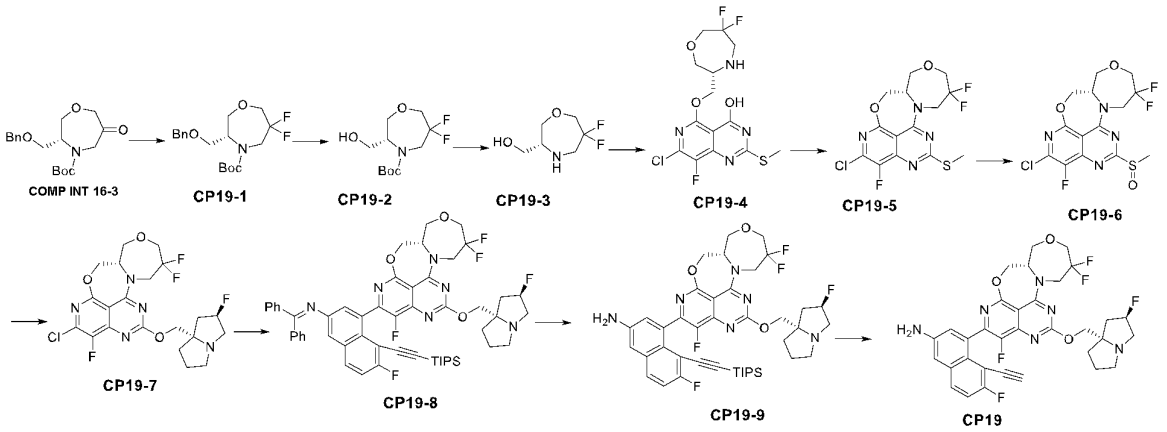



**CP18-6** se sintetizó de una manera similar al **CP16-8** con el **18-a**.

A una solución del **CP18-6** (153 mg) en DMF (5 mL) se adicionó CsF (466 mg). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 4 h. A la reacción se adicionó EA (40 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ ac., (30 mL). La capa orgánica separada se procesó posteriormente y se separó mediante HPLC Prep (YMC-Triart C18-S12nm, 50 mm×250 mm, 7 um, fase A: 0.1% de TFA en agua, fase B: $CH_3CN$, gradiente: 15% de B a 43% de B en 35 min a una velocidad

de flujo de 70 mL/min, 220 nm) y liofilizado para obtener el **Compuesto 18A** (CP18A, el primer pico, 70.9 mg, sal de TFA, *confirmado*), MS (ESI, m/z:): 631 $[M+H]^+$ y **Compuesto 18B** (**CP18B**, el segundo pico, 20.4mg, sal de TFA, *confirmado*), MS (ESI, m/z:): 631 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 20**

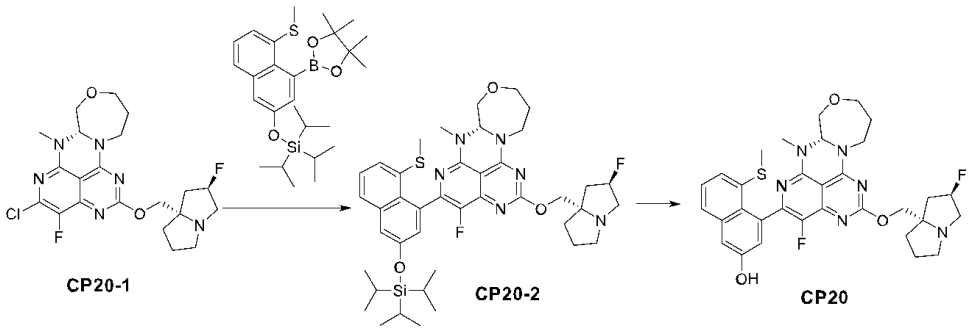



A una solución del **COMP INT16-3** (821 mg) en DCM (20 mL) se adicionó DAST (2.38g) en un baño de etanol con hielo y se agitó durante 1.5 h. La solución se calentó a TA y se agitó durante 5 h. La mezcla se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ ac., (50 mL). La capa orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP19-1** (565 mg). MS (ESI, m/z:): 358 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP19-1** (565 mg) en metanol (15 mL) se adicionó $Pd(OH)_2/C$ (409 mg) en $H_2$. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 horas, se filtró y el filtrado se concentró para obtener el **CP19-2** (439 mg). MS (ESI, m/z:): 268 $[M+H]^+$.

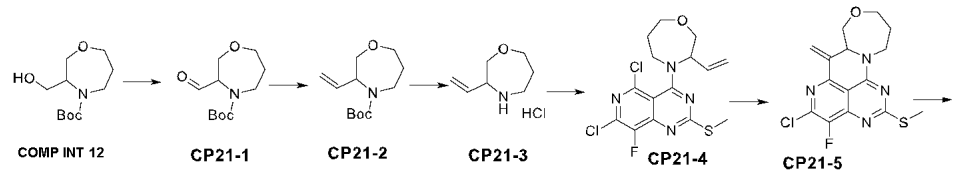
**Compuesto 19** (CP19, 39mg, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP16** con el **CP19-2**. LCMS: m/z: 653 $[M+H]^+$.

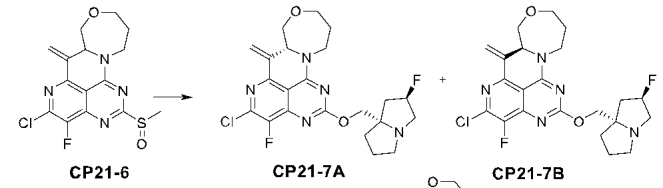
**Ejemplo 21**

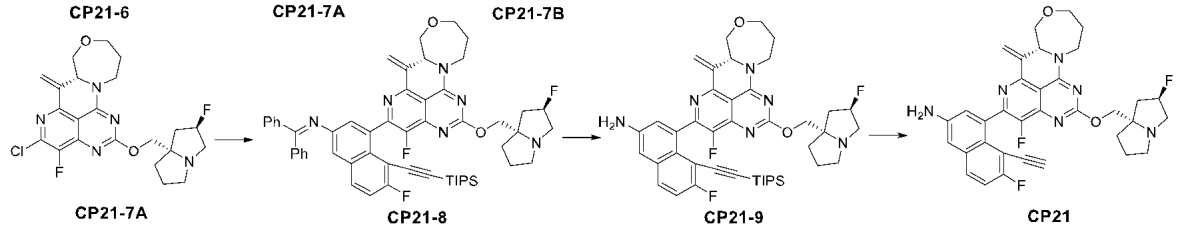



**Compuesto 20** (**CP20**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP9**.

**Ejemplo 22**



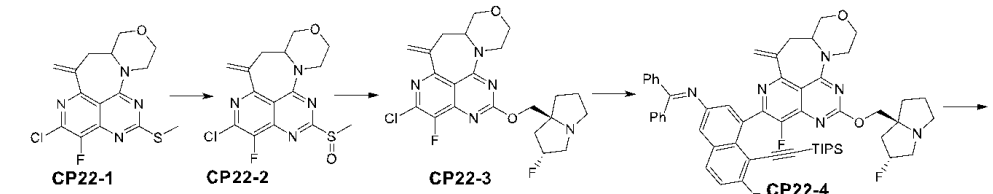



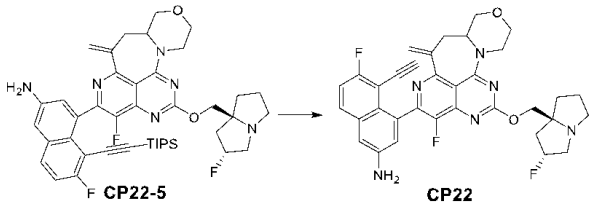




**CP21-7A/21-7B** se sintetizó de una manera similar al **CP12-2** con el **COMP INT12** y separado por TLC Prep para dar dos isómeros **CP21-7A** (45 mg) y **CP21-7B** (38 mg). MS: m/z: 464 $[M+H]^+$.

**Compuesto 21** (**CP21**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP3** con el **COMP CP21-7A**. LCMS: m/z: 613 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 23**

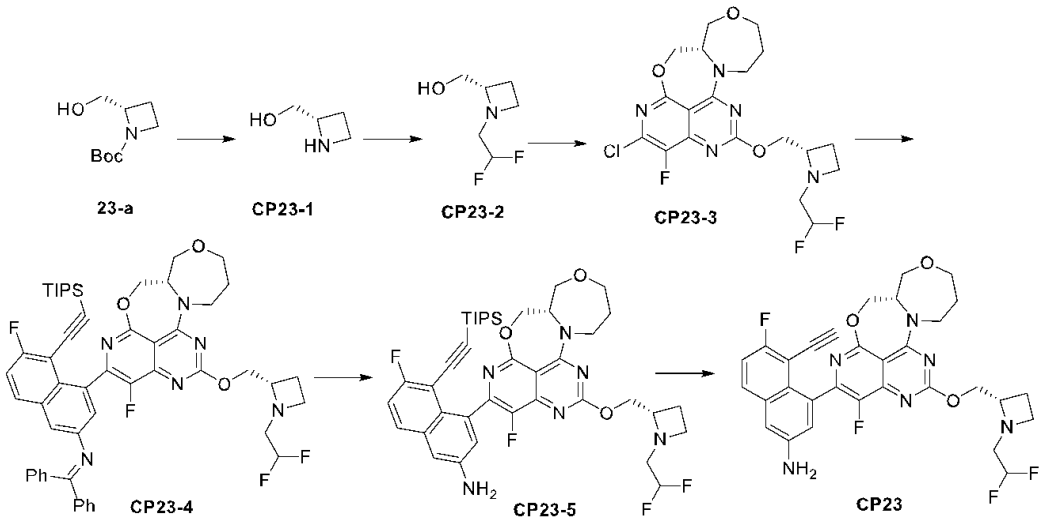



**CP22-1** se sintetizó de una manera similar al **CP12A**.

**Compuesto 22** (**CP22**, 24.6mg, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP21** con el **CP22-1**. LCMS: m/z: 613 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 24**



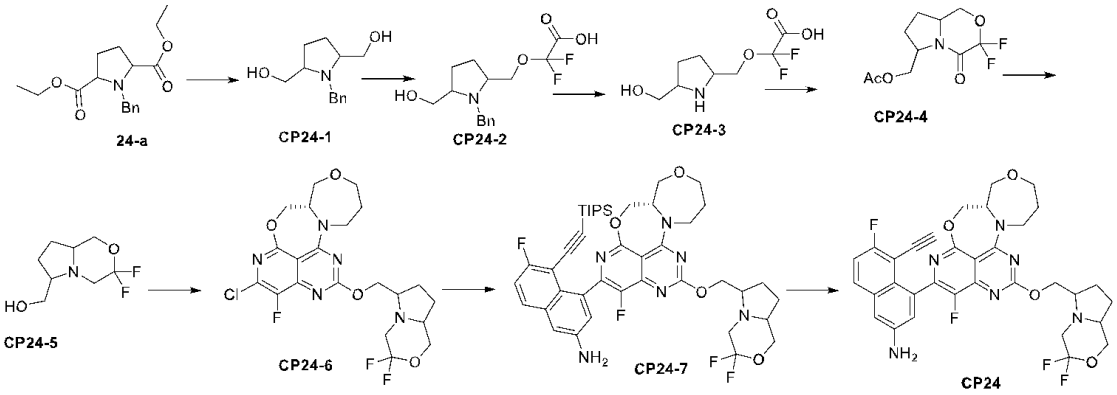

Una solución del **23-a** (3.02g) en HCl (4M en 1,4-dioxano, 30 mL) se agitó a TA durante 3 horas y se concentró para obtener el **CP23-1** (2.63g). MS (ESI, m/z:): 88 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP23-1** (1.35g), trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (1.42g) y $K_2CO_3$ (3.45g) en $CH_3CN$ (20 mL) se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se procesó posteriormente para obtener el **CP23-2** (262 mg). MS (ESI, m/z:): 152 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP1-3** (308 mg), **CP23-2** (125 mg) en THF (10 mL) se adicionó t-BuONa (127 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP23-3** (56 mg). MS (ESI, m/z:): 460 $[M+H]^+$.

**Compuesto 23** (**CP23**, 16.0mg, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP3** con el **CP23-3**. LCMS: m/z: 609 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 25**




A una solución del **24-a** (14.20g) en THF (150 mL) se adicionó LAH (2.78g) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h, se extinguió con agua en un baño de agua con hielo, se filtró y se extrajo mediante EA. La capa orgánica separada se procesó posteriormente

para obtener el **CP24-1** (11.01g). MS (ESI, m/z:): 222 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP24-1** (1.15g) en THF (15 mL) se enfrió a 0-5°C en un baño de agua con hielo. Se adicionó NaH (218 mg) en lotes y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se adicionó bromodifluoroacetato de sodio (801 mg) y se agitó durante 16 h a TA, se extinguió mediante, $NH_4Cl$ ac., y se extrajo con EA. La capa acuosa se concentró para remover la mayor parte. La parte restante se procesó posteriormente para obtener el **CP24-2** (739.9 mg). MS (ESI, m/z:): 316 $[M+H]^+$.

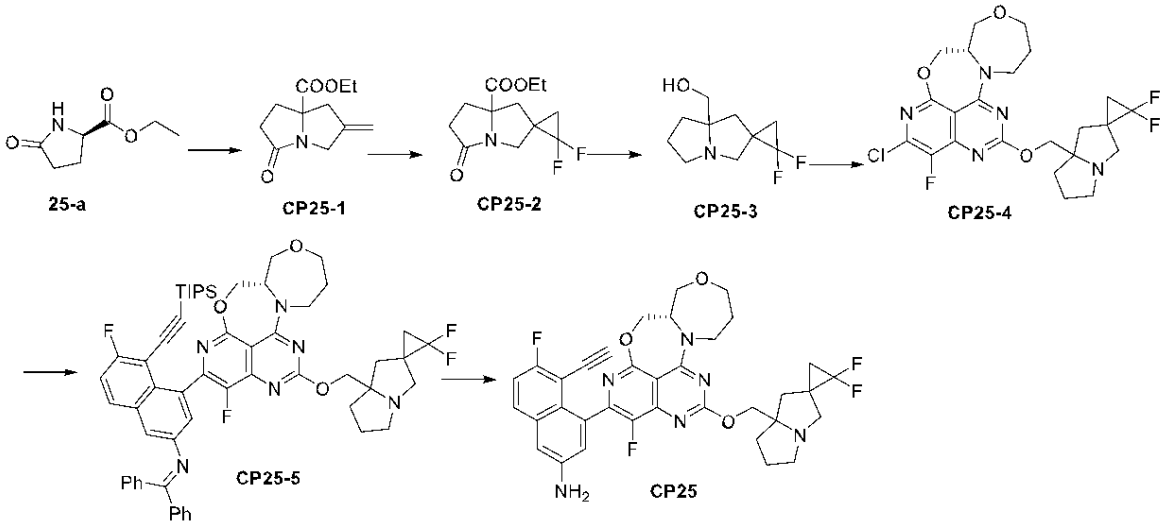
A una solución del **CP24-2** (589.2 mg) en metanol (10 mL) se adicionó Pd/C (0.39g) en $H_2$. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla resultante se procesó posteriormente para obtener el **CP24-3** (395.1 mg). MS (ESI, m/z:): 226 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP24-3** (398.0 mg) en ácido acético (10 mL) se agitó a 110°C durante 16 horas. La solución se concentró para obtener el **CP24-4** (662.7 mg). MS (ESI, m/z:): 250 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP24-4** (217 mg) en borano (1M en THF, 7 mL) se agitó durante 4 h a TA, se extinguió con metanol, se procesó posteriormente para obtener el **CP24-5** (43.3 mg). MS (ESI, m/z:): 194 $[M+H]^+$.

**Compuesto 24** (**CP24**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP23** con el **COMP CP24-5**. LCMS: m/z: 651 $[M+H]^+$.

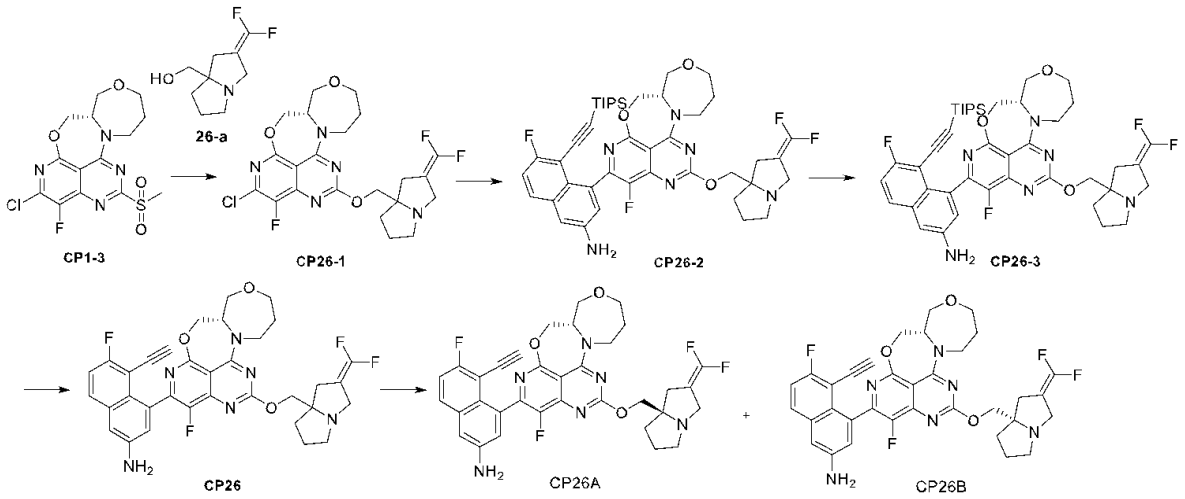
**Ejemplo 26**




**CP25-3** se puede comprar o preparar de acuerdo con la técnica anterior.

**Compuesto 25** (**CP25**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP23** con el **COMP CP25-3**.

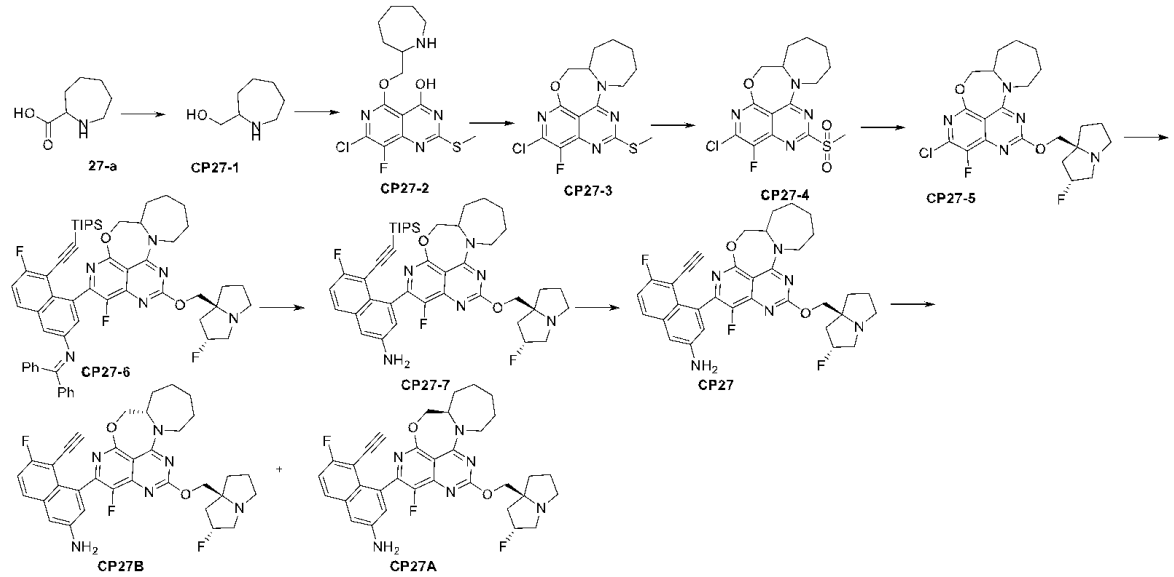
**Ejemplo 27**




**CP26** se sintetizó de una manera similar al **CP5** con el **26-a**.

**CP26** (0.0171g) se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SA (2cm×25cm, 5um), fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (70: 30), velocidad de flujo: 18mL/min. Esto dio como resultado el **Compuesto 26A** (0.0010g, el primer isómero de elución, tiempo de retención: 5.657min, *confirmado*) y el **Compuesto 26B** (0.0069g, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 6.437min, *confirmado*). LCMS: m/z: 647 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 28**

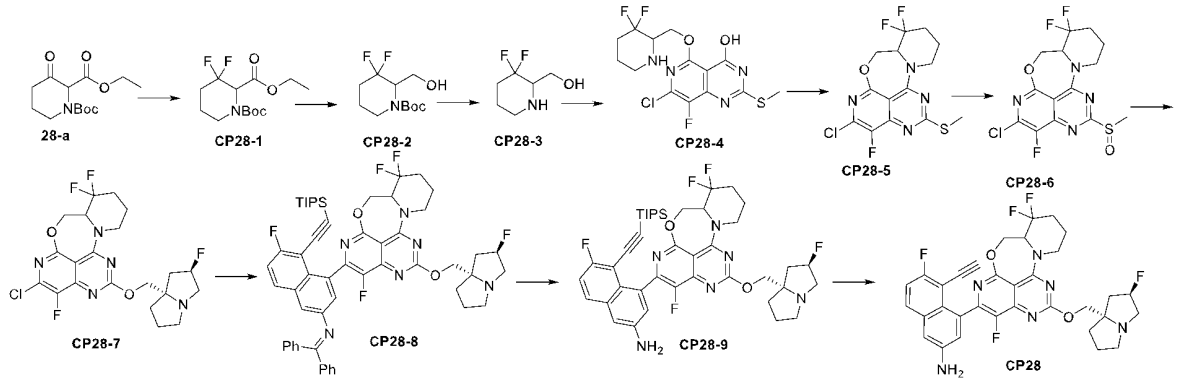



Una solución de **27-a** (432 mg) en THF (10 mL) se enfrió a 0°C, se adicionó gota a gota borano (1M en THF, 4 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La mezcla resultante se procesó posteriormente para obtener el **CP27-1**. LCMS: m/z: 130 $[M+H]^+$.

**Compuesto 27** (**CP27**) se sintetizó de una manera similar al **CP16** con el **CP27-1**. MS (ESI, m/z:): 615 $[M+H]^+$.

**CP27** (26 mg) se separó mediante HPLC preparativa Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SA (2cm×25cm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (75: 25); Velocidad de flujo: 18mL/min. Esto dio como resultado el **Compuesto 27A** (**CP27A**, 4.7mg, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 5.533 min, *confirmado*) y el **Compuesto 27B** (**CP27B**, 3.9mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 6.523min, *confirmado*).

**Ejemplo 29**



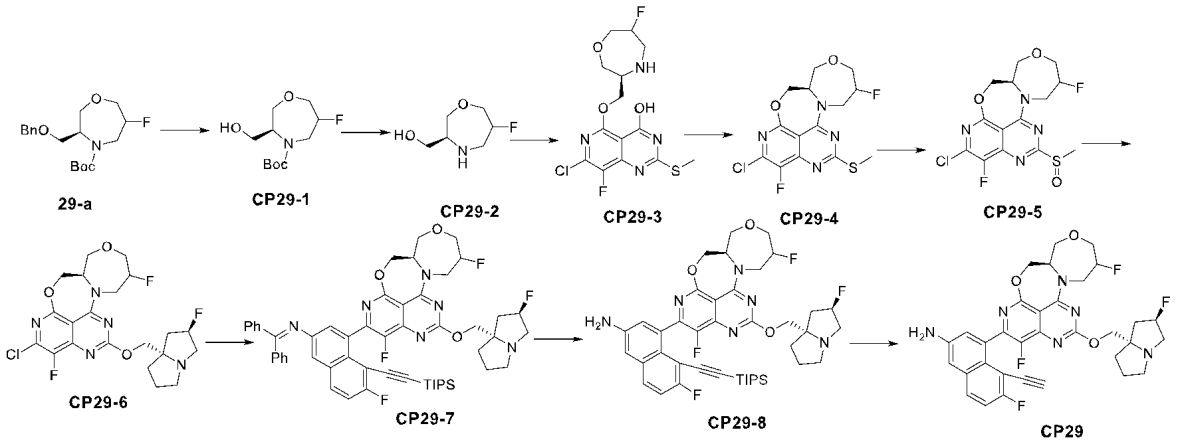

Una solución del **28-a** (0.95g) y BAST (1.45g) en DCM (15 mL) se agitó a TA durante 16 horas. La solución se adicionó $NaHCO_3$ ac., (10 mL). La capa orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP28-1** (583 mg). MS (ESI, m/z:): 294 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP28-1** (583 mg) en metanol (10 mL) se adicionó $NaBH_4$ (161 mg) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 11 h. La mezcla se procesó posteriormente para obtener el **CP28-2** (120 mg). MS (ESI, m/z:): 252 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP28-2** (120 mg) en DCM (5 mL) se adicionó HCl (4M en 1,4-dioxano, 2 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se concentró para obtener el **CP28-3** (72 mg). MS (ESI, m/z:): 152 $[M+H]^+$.

**Compuesto 28** (**CP28**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP16** con el **COMP CP28-3**. LCMS: m/z: 637 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 30**

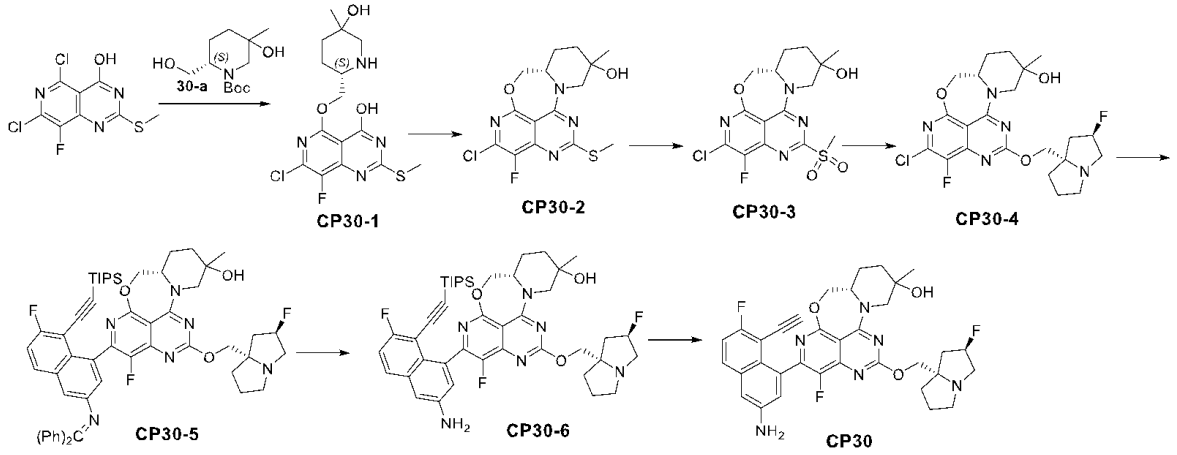



Se sintetizó **29-a** de una manera similar al **COMP INT16** con N-BOC-O-bencil-L-serina.

A una solución del **29-a** (76.30 mg) en metanol (10 mL) se adicionó Pd/C (95 mg) en $H_2$. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 horas. La mezcla resultante se procesó posteriormente para obtener el **CP29-1** (77 mg). MS (ESI, m/z:): 250 $[M+H]^+$.

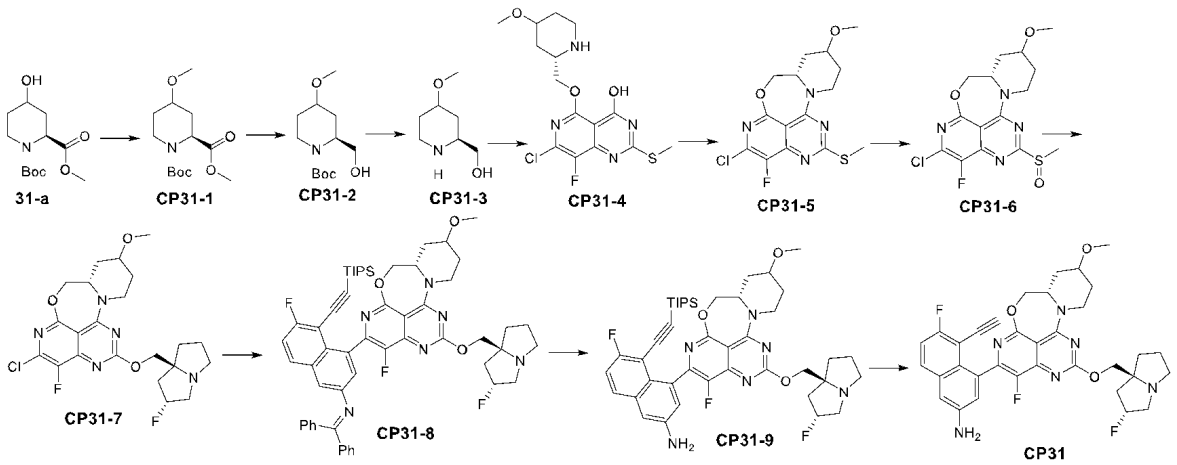
**Compuesto 29** (**CP29**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP16** con el **COMP CP29-1**. LCMS: m/z: 635 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 31**




**Compuesto 30** (**CP30**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP27** con el **30-a**.

**Ejemplo 32**

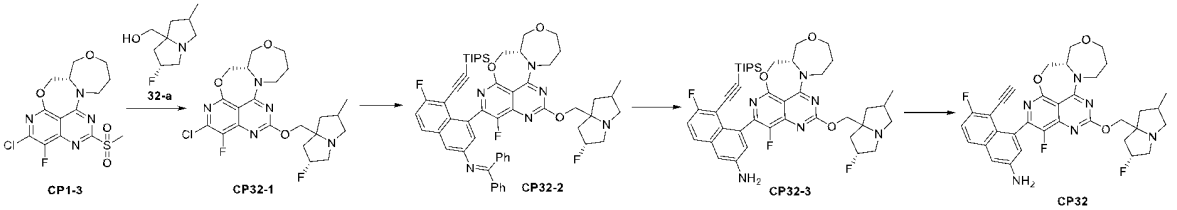



A una solución del **31-a** (1191 mg) en DMF (10 mL) se adicionó NaH (205 mg) y yoduro de metilo (1.16g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas, se extinguió con agua (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL). La capa orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP31-1** (602 mg). MS (ESI, m/z:): 274 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP31-1** (602 mg) en THF (10 mL) se adicionó LAH (84 mg) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. A la mezcla resultante se adicionaron 3 gotas de agua, 3 gotas de solución acuosa de 15% de hidróxido de sodio y 8 gotas de agua. La solución se filtró. El filtrado se concentró para obtener el **CP31-2** (424 mg). MS (ESI, m/z:): 246 $[M+H]^+$.

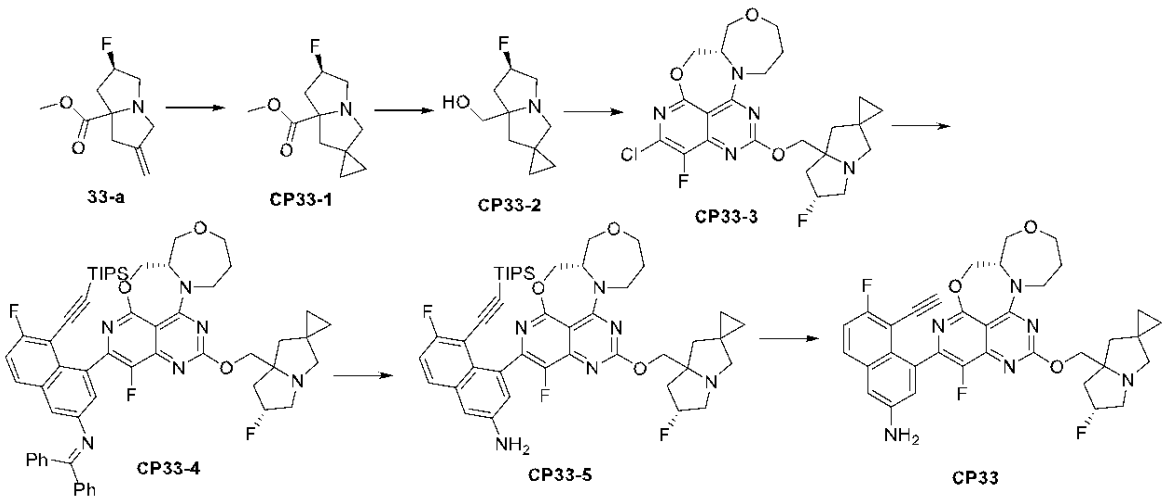
**Compuesto 31** (**CP31**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP16** con el **COMP CP31-2**. LCMS: m/z: 631 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 33**




**Compuesto 32** (**CP32**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP16** con el **32-a**. LCMS: m/z: 631 $[M+H]^+$.

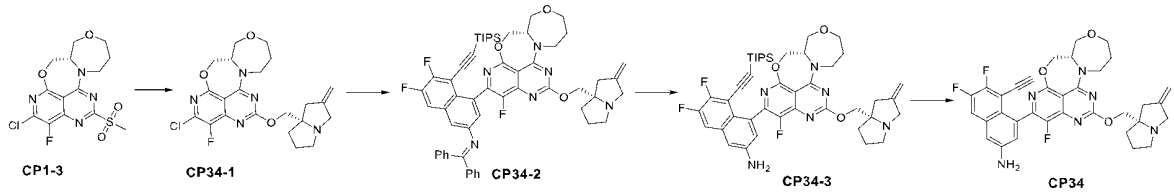
**Ejemplo 34**




**CP33-2** se puede comprar o preparar de acuerdo con la técnica anterior.

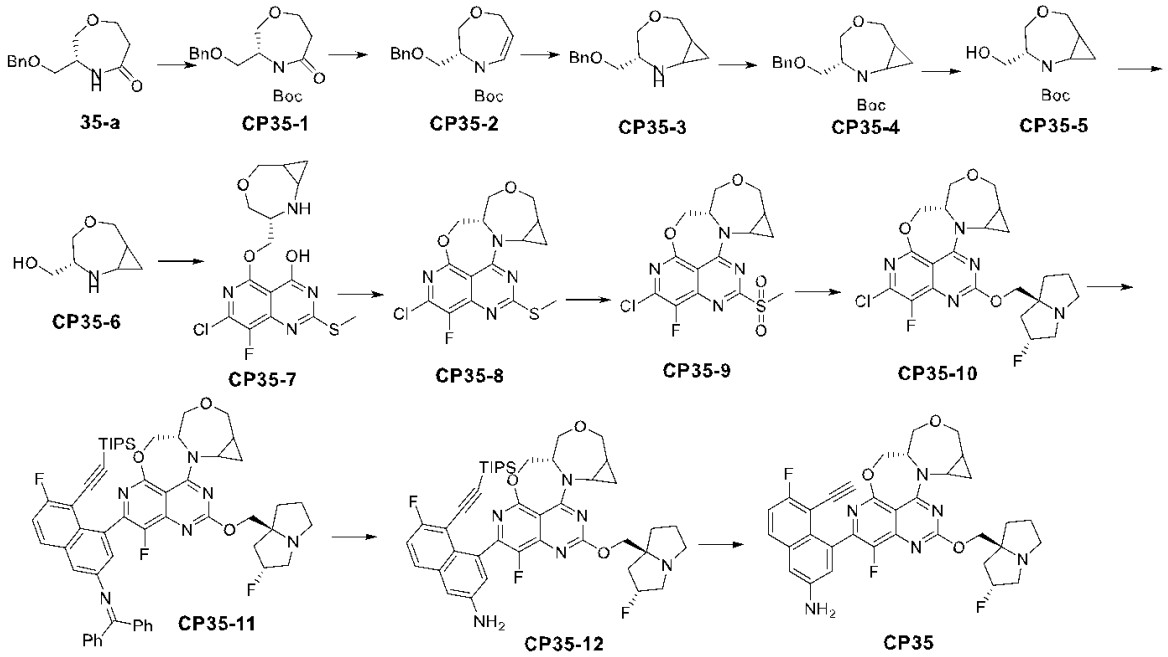
**Compuesto 33** (**CP33**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP27** con el **COMP CP33-2**. LCMS: m/z: 643 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 35**




**Compuesto 34** (**CP34**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP5**. LCMS: m/z: 629 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 36**




Una solución del **35-a** (5.15g), DIEA (8.75g) y DMAP (0.35g) y $Boc_2O$ (5.67g) en DCM (100 mL) se agitó durante 40 h a 40°C. Al completarse, la mezcla se procesó posteriormente para obtener el **CP35-1** (3.29g,). MS (ESI, m/z:): 336 $[M+H]^+$.

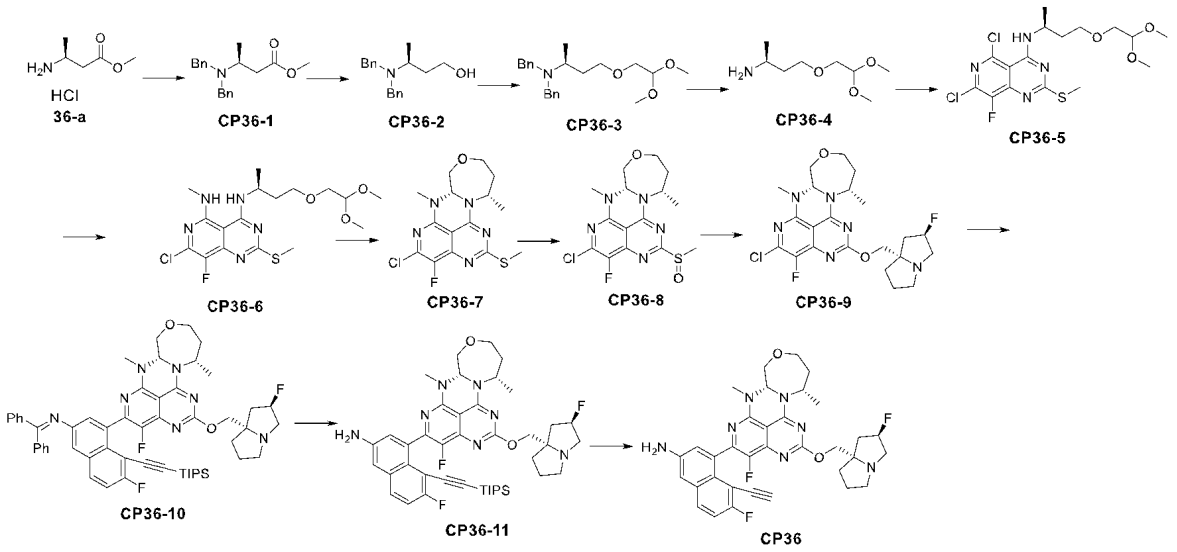
Una solución del **CP35-1** (3 g) en tolueno (50 mL) se enfrió a -78°C. Se adicionó trietilborohidruro de litio (1.4214 g) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 4.5 h, se adicionó DMAP (60 mg), DIEA (6.02g) y anhídrido trifluoroacético (7.47g) y se agitó durante la noche a TA. La solución se diluyó con $NaHCO_3$ (100 mL). La capa orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP35-2** (1.45g). MS (ESI, m/z:): 320 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP35-2** (1.45g) en DCM (30 mL) se enfrió a 10°C. Se adicionó dietilzinc (1M en n-hexano, 13 mL) gota a gota y se agitó durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se adicionó diyodometano (5.19g) gota a gota, se calentó a TA lentamente y se agitó durante 16 h. El sistema se enfrió. Se adicionaron 200 mL de solución saturada de cloruro de amonio para la extracción. La capa orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP35-3** (1.27g). MS (ESI, m/z:): 234 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP35-3** (1.27g) y DMAP (0.71g), $Boc_2O$ (1.67g) en DCM (20 mL) se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 24 h. La fase orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP35-4** (578 mg). MS (ESI, m/z:): 334 $[M+H]^+$.

**Compuesto 35** (**CP35**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP29** con el **COMP CP35-4**. MS: m/z: 629 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 37**




Una solución del **36-a** (2.90g), $K_2CO_3$ (13.51g) y bromuro de fenilmetilo (8.91g) en $CH_3CN$ (30 mL) se agitó durante 24 h a 80°C. Al completarse, la mezcla se procesó posteriormente para obtener el **CP36-1** (7.49g). MS (ESI, m/z:): 298 $[M+H]^+$.

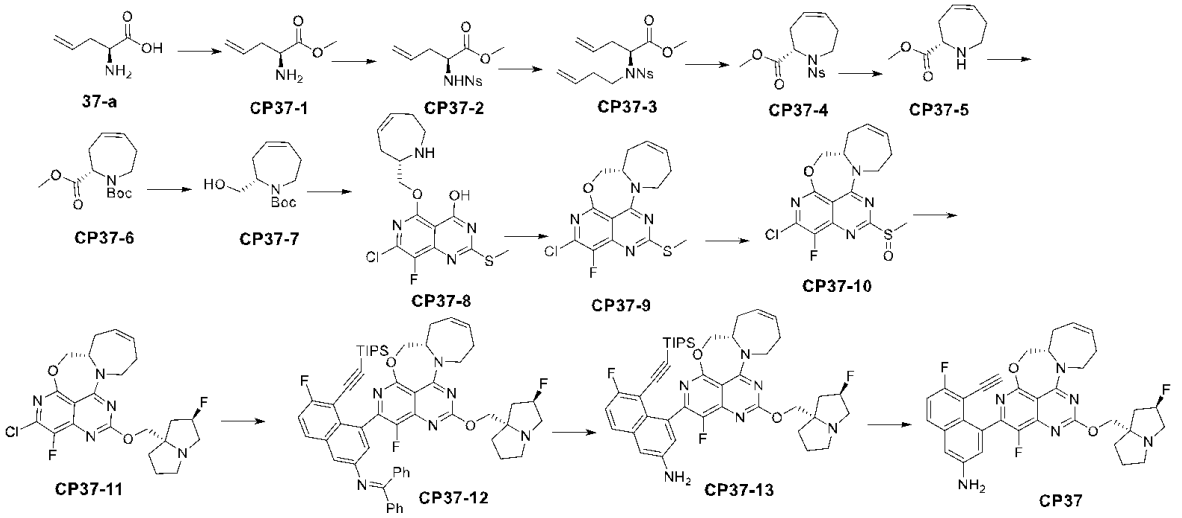
A una solución del **CP36-1** (7.49g) en THF (20 mL) se adicionó LAH (0.90g) en lotes a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora, se extinguió con agua, 15% de NaOH (0.8 mL) y agua (2.4 mL). La solución se procesó posteriormente para obtener el **CP36-2** (4.56g). MS (ESI, m/z:): 270 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP36-2** (4.56g) en THF (30 mL) se adicionó NaH (2396 mg) en lotes a 0°C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 20 min. Se adicionó 2-bromo-1,1-dimetoxietano (5.80g), DMAP (1.08g) y TBAI (0.66g) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 17 h, se extinguió con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP36-3** (5.06g). MS (ESI, m/z:): 358 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP36-3** (5.06g) en etanol (30 mL) se adicionó $Pd(OH)_2/C$ (0.54g) en $H_2$. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 92 horas. La mezcla resultante se procesó posteriormente para obtener el **CP36-4** (2.34g). MS (ESI, m/z:): 178 $[M+H]^+$.

**CP36** se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP36-4** y purificado por HPLC preparativa (Agela Durashell C18, fase A: 0.05% de $NH_4OH$ en agua, fase B: $CH_3CN$, gradiente: 25% de B a 58% de B en 35 min a una velocidad de flujo de 40 mL/min, 225 nm) para liofilizar para obtener el **Compuesto 36** (**CP36**, 0.0240g, *confirmado*). MS (ESI, m/z:): 630 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 38**




A una solución del **37-a** (3.00g) en metanol (50 mL) se adicionó cloruro de tionilo (75.81mmol) gota a gota a 0°C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla resultante se concentró para obtener el **CP37-1** (4.34g, sal de HCl). MS (ESI, m/z:): 130 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP37-1** (4.34g) en DCM (65 mL) se adicionó TEA (68.34mmol). La suspensión blanca resultante se enfrió a 0°C y se adicionó cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (6.09g) en porciones. La mezcla se agitó a TA durante 16 h, se extinguió con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP37-2** (8.02g). MS (ESI, m/z:): 313 $[M-1]^-$.

A una solución del **CP37-2** (3.01g) en tetrahidrofurano (50 mL) a 0°C se adicionó but-3-en-1-ol (0.98g) y trifenilfosfina (5.07g). Posteriormente, se adicionó lentamente DIAD (3.84g) durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h, se extinguió con agua y se extrajo con EA (100 mL). La capa orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP37-3** (4.19g).

Una solución del **CP37-3** (4.19g) y Catalizador de Grubbs de 2da Generación (1.03g) en DCM (200 mL) se agitó a 50°C durante 16 h. Al completarse, la mezcla resultante se procesó posteriormente para obtener el **CP37-4** (3.427g).

A una solución del **CP37-4** (3.427g) en metanol (150 mL) se adicionó $Cs_2CO_3$ (23.05g) y ácido mercaptoacético (3.84g). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla resultante se procesó posteriormente para obtener el **CP37-5** que se usó para el siguiente paso directamente. LCMS: m/z: 156 $[M+H]^+$.

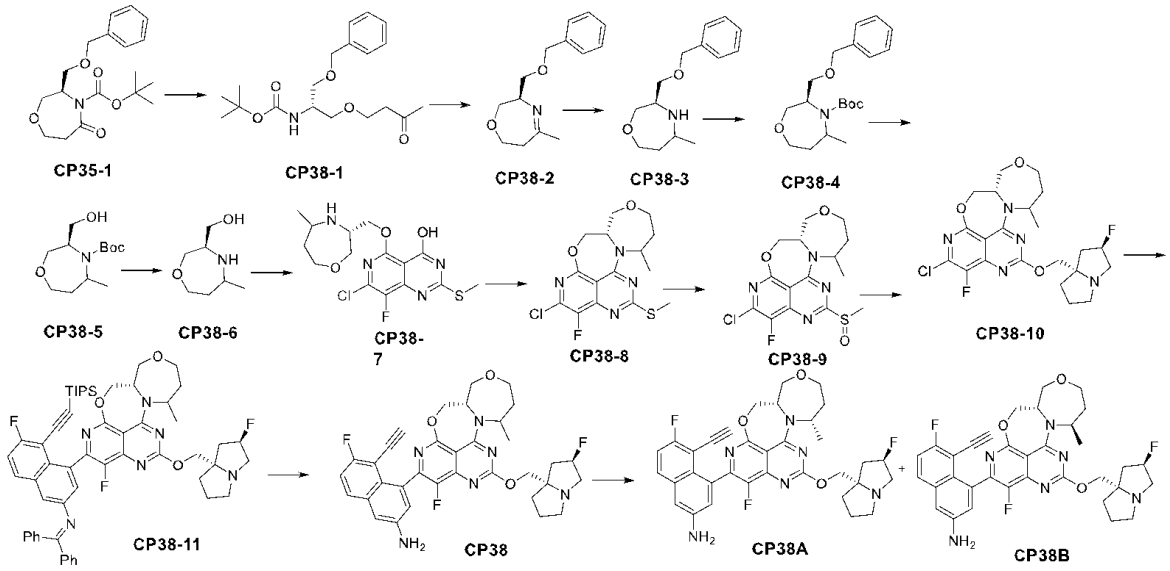
A una solución del **CP37-5** en THF (30 mL) y agua (30 mL) se adicionó dicarbonato de di-terc-butilo (2.94g) y la solución se agitó a TA durante 1 h. La mezcla resultante se extrajo

con EA (100 mL). La capa orgánica separada se procesó posteriormente para obtener el **CP37-6** (943 mg). MS (ESI, m/z:): 256 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP37-6** (943 mg) en THF (20 mL) se adicionó $LiAlH_4$ (200 mg) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h, se extinguió con agua (0.2 mL), 15% de NaOH ac., (0.2 mL) y agua (0.6 mL) posteriormente. La solución se procesó posteriormente para obtener el **CP37-7** (498 mg). MS (ESI, m/z:): 228 $[M+H]^+$.

**Compuesto 37** (**CP37**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP16** con el **COMP CP37-7**. MS (ESI, m/z:): 613 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 39**




A una solución del **CP35-1** (847 mg) en THF (8 mL) se adicionó bromuro de metilmagnesio (3mmol, 3M en THF) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3.5 horas y se extinguió con $NH_4Cl$ ac., (20 mL). La capa orgánica se procesó posteriormente para dar el **CP38-1** (680 mg). MS (ESI, m/z:): 352 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP38-1** (680 mg) en DCM (8 mL) se adicionó TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3.5 horas y se concentró para dar el **CP38-2** (crudo) que se usó para el siguiente paso. MS (ESI, m/z:): 234 $[M+H]^+$.

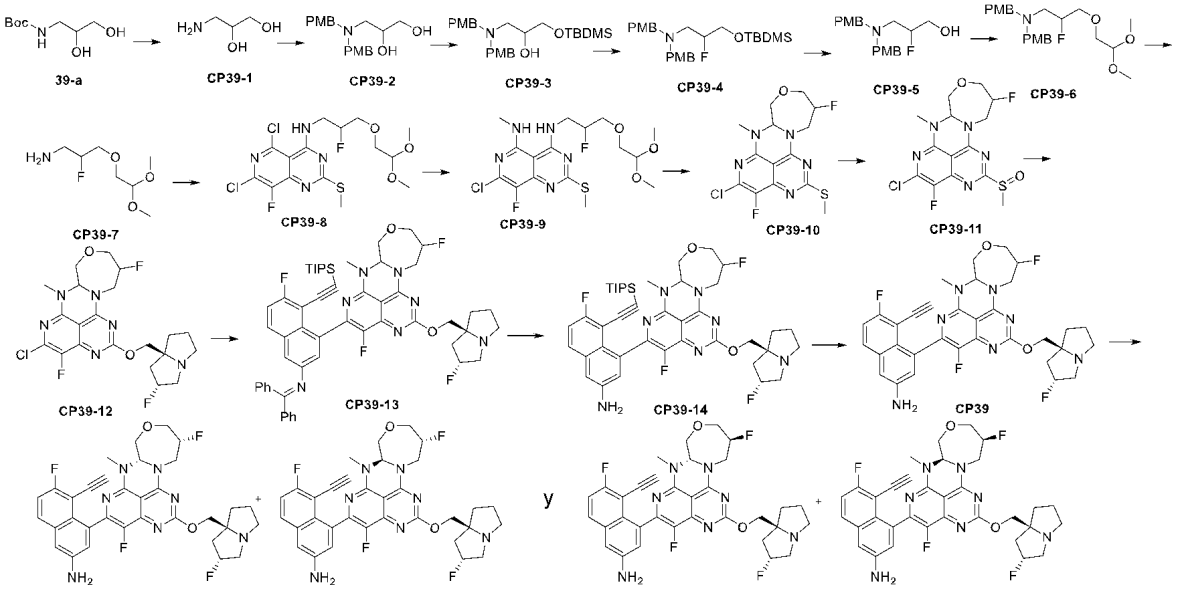
A una solución del **CP38-2** (crudo) en cloruro de etileno (5 mL) se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (1.26g). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, se extinguió con MeOH (10 mL) y agua (2 mL), y se concentró para dar el **CP38-3** (crudo) que se usó para el siguiente paso. MS (ESI, m/z:): 236 $[M+H]^+$.

**CP38-8** se sintetizó de una manera similar al **CP35** con el **CP38-3**.

**CP38-11** se sintetizó de una manera similar al **CP16-7** con el **CP38-8**.

**Compuesto 38** (**CP38**) se sintetizó de una manera similar al **CP35** con el **CP38-11**, y separado por HPLC Prep (Agela Durashell C18, 30mm×250mm, 10um, fase A: 0.05% de $NH_4OH$, fase B: $CH_3CN$, gradiente: 20% de B a 50% de B en 34min a una velocidad de flujo de 40ml/min, 230nm) para liofilizar para obtener el **Compuesto 38A** (CP38A**,** 16.6mg, Tiempo de retención: 35.9min, *confirmado*) y **Compuesto 38B** (CP38B**,** 3.1mg, Tiempo de retención: 37.5min, *confirmado*). LCMS: 631 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 40**




Una solución del **39-a** (53.03g) en DCM (300 mL) se agitó a 0°C. A la mezcla se adicionó HCl (300 ml, 4M en 1,4-dioxano) a 0°C y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró para obtener el **CP39-1** crudo (35.12g). MS: m/z: 92 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP39-1** (29.32g), TEA (104.89 g) y *p*-anisaldehído (112.00 g) en MeOH (300 mL) se agitó a 0°C. A la mezcla se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (137.83 g) a 0°C y se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se agitó a 40 °C durante 24 h, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP39-2** (25.50g). MS: m/z: 332 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP39-2** (5.50g), TEA (2.28g), DMAP (0.29g) y TBDMSCl (2.54g) en DCM (60 mL) se agitó a TA durante 16 h, se extinguió con agua, se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para obtener el **CP39-3** (5.78g). MS:m/z: 446 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP39-3** (3.46g) en DCM (40 mL) se adicionó DAST (1.57g) a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 1 h, se extinguió con 10% de solución de $Na_2CO_3$, se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para obtener el **CP39-4** (1.57g). MS: m/z: 448 $[M+H]^+$.

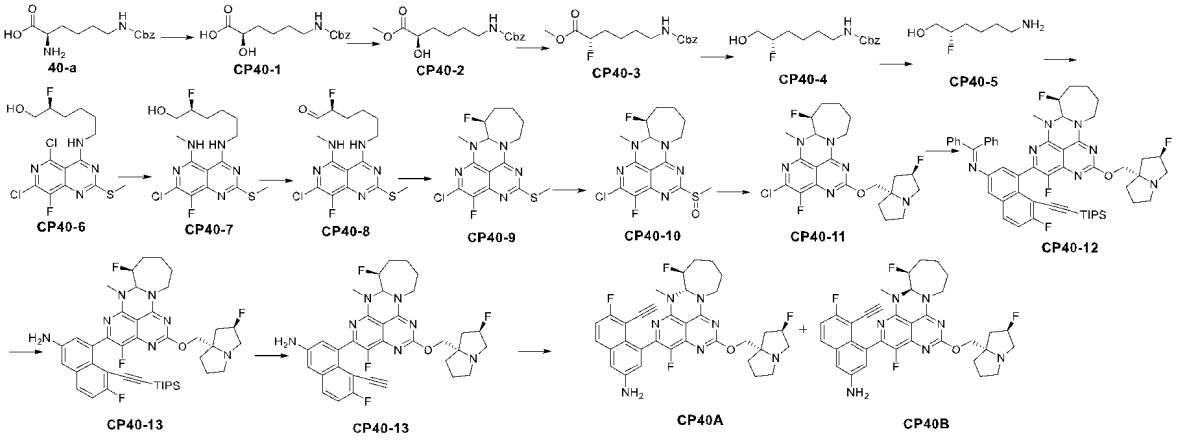
A una solución del **CP39-4** (1.57g) en DMF (25 mL) se adicionó CsF (6861 mg). La

mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 30°C. La solución se extinguió con agua y se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP39-5** (1048 mg). MS: m/z: 334 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP39-5** (300 mg) en THF (10 mL) se agitó a 0°C. A la mezcla se adicionó hidruro de sodio (139 mg, 60%) a 0°C y se agitó a TA durante 0.5 h. A la mezcla se adicionó DMAP (32 mg), TBAI (44 mg) y bromoacetaldehído dimetil acetal (465 mg) y se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP39-6** (247 mg). MS: m/z: 422 $[M+H]^+$.

**Compuesto 39** (**CP39**) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP39-6** y separado por TLC Prep (DCM/MeOH=10: 1) para dar el primer **Compuesto 39A** eluido (**CP39A**, 143 mg) y el segundo **Compuesto 39B** eluido (17 mg). LCMS: m/z: 634 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 41**




Una solución del **40-a** (20.42g), ácido acético (600 mL) y agua (600 mL) se enfrió a 0°C a 5°C. Se adicionó lentamente nitrito de sodio (25.14g) en agua (50 mL) a la solución anterior. La reacción se agitó durante 7 h. La solución resultante se diluyó con 500 mL de EA y se lavó con agua (200 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (600 mL) y agua (600 mL) a TA. Se adicionó $K_2CO_3$ (15.43g). La mezcla se agitó durante 24 h. La solución resultante se ajustó a pH=1 a 2 con solución acuosa de HCl 1N. La mezcla se extrajo con EA. La capa orgánica combinada se concentró para obtener el **CP40-1** (23.37g, crudo). El producto crudo se usó en el siguiente paso. LCMS (ESI, m/z:): 282 [M+H].

A una solución del **CP40-1** (5.11g) en metanol (100 mL) se adicionó cloruro de tionilo (2.1611g) a 0°C. La mezcla se agitó durante 16 h a reflujo. La solución resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (0~5%, v/v) para obtener el **CP40-2** (1.98g). LCMS (ESI, m/z:): 296 $[M+H]^+$.

**Se** disolvió **CP**40-2 (1.98g) en DCM (30 mL) bajo nitrógeno a 0°C. Se adicionó lentamente una solución de DAST (3.2420g) en DCM (30 mL) a la solución anterior. La mezcla resultante se calentó a TA. La reacción se agitó durante 20 h y se extinguió con solución saturada de $NaHCO_3$ (100 mL) a 0 a 5°C. La solución resultante se diluyó con 100 mL de DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel C18 eluyendo con $H_2O/CH_3CN$ para obtener el **CP40-3** (747 mg). LCMS (ESI, m/z:): 298 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP40-3** (643 mg) en THF (3 mL) se adicionó LAH (247 mg) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C y se extinguió con $Na_2SO_4$ hidratado a 0~5°C. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA/HEX (0 a 50%, v/v) para obtener el **CP40-4** (423 mg). LCMS (ESI, m/z:): 270 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP40-4** (1.92g) en metanol (40 mL) se adicionó hidróxido de paladio (354 mg), purgado con $N_2$ y presurizado con $H_2$. La mezcla se agitó durante 20 h a TA. Después de completarse, la mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con metanol. El filtrado se recolectó y se removió para obtener el **CP40-5** (1.31g). El producto crudo se usó en el siguiente paso. LCMS (ESI, m/z:): 136 $[M+H]^+$.

Una solución del **COMP INT6** (894 mg), DIEA (828 mg) y $POCl_3$ (432 mg) en tolueno (20 mL) se agitó a 100°C durante 2h. La mezcla resultante se concentró. El residuo se adicionó a una mezcla del **CP40-5** (0.285g) y DIEA (874 mg) en DCM (30 mL) de -10 a 20°C. La mezcla resultante se calentó a TA. La reacción se agitó durante 0.5 h. La solución resultante se diluyó con 50 mL de DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con (EA: HEX=1: 2, v/v) para obtener el **CP40-6** (253 mg). LCMS (ESI, m/z:): 397 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP40-6** (2.09g) en DMAc (40 mL) se adicionó clorhidrato de metilamina (532.8072 mg) y $Cs_2CO_3$ (3.4282g). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla resultante se diluyó con agua (400 mL) y se filtró. La torta de filtro se secó para obtener el **CP40-7** (1.55g). LCMS (ESI, m/z:): 392 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP40-7** (1.55g) y TEA (2.06g) en DMSO (60 mL) y DCM (30 mL) se adicionó trióxido de azufre de piridina (2.00g) a -10 a 20°C. La mezcla resultante se calentó a TA. La reacción se agitó durante 3 h. La solución resultante se diluyó con 30 mL de DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con DCM/EA/HEX (1/1/1, v/v) para obtener el **CP40-8** (1.10g). LCMS (ESI, m/z:): 390 $[M+H]^+$.

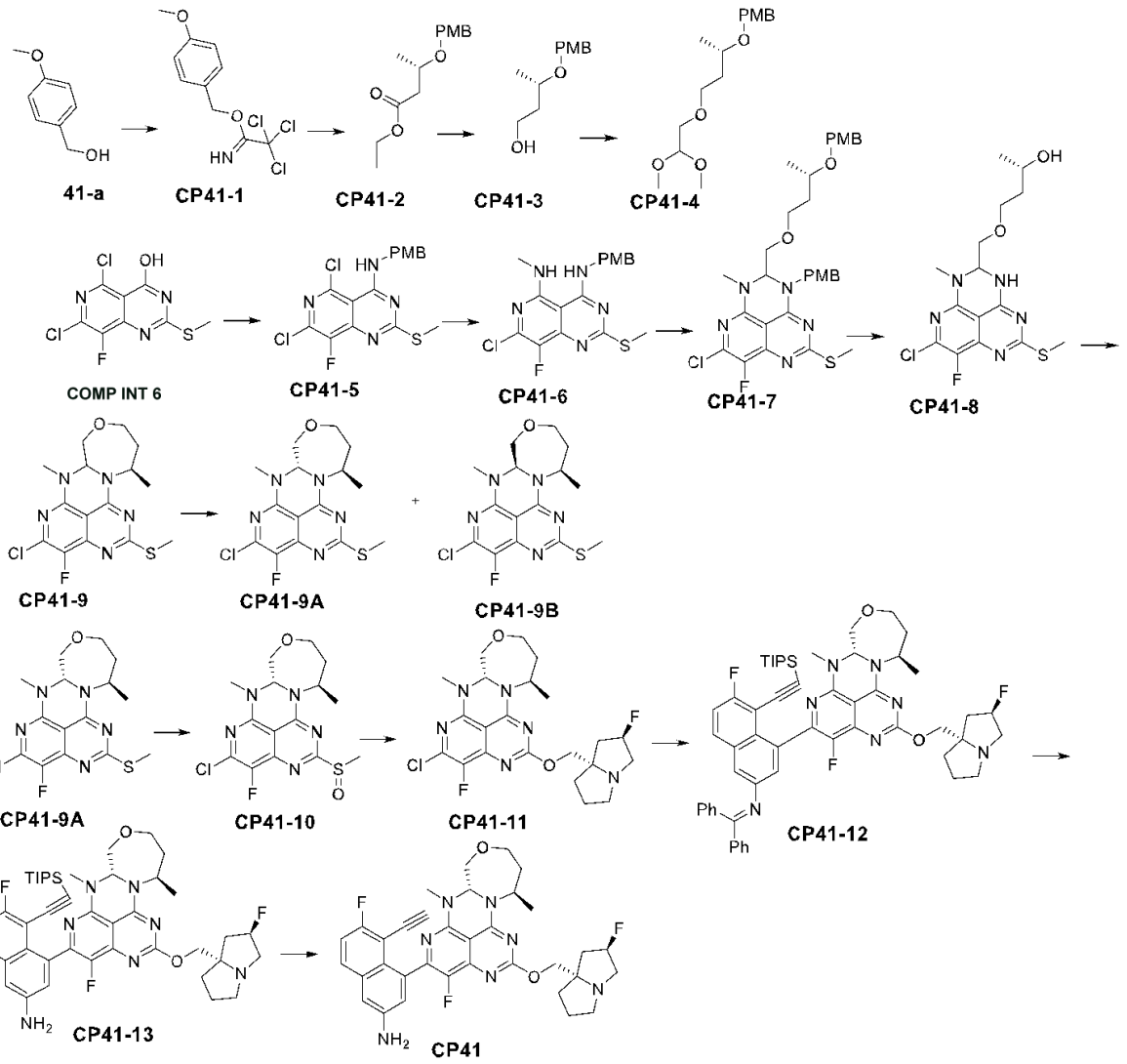
Una solución del **CP40-8** (1.10g) y p-TsOH • $H_2O$ (661 mg) en DMSO (30 mL) se agitó

a 80°C durante 20 h. La solución se diluyó con EA y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0~30% de EA en Hexano) para obtener el **CP40-9** (262 mg). LCMS (ESI, m/z:): 372 $[M+H]^+$.

**CP40** se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP40-9**, purificado y separado por HPLC Prep (YMC-Triart C18-S12nm, 50mm×250mm, 7um, fase A: 0.05% de hidróxido de amonio en agua, fase B: $CH_3CN$, Gradiente: 40% de B a 73% de B en 34 min a una velocidad de flujo de 70mL/min, 224nm) y liofilizado para obtener el **Compuesto 40A** (CP40A, el primer pico, 3.4mg, *confirmado*) y **Compuesto 40B** (**CP40B**, el segundo pico, 49.2mg, *confirmado*). MS (ESI, m/z:): 632 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.75 (dd, J=8.9, 6.0Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.09-6.95 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 5.34 (dd, J=12.6, 7.1Hz, 1H), 4.88 (d, J=47.7Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.20-3.89 (m, 3H), 3.12-3.07 (m, 3H), 3.03 (d, J=4.2Hz, 1H), 2.83 (d, J=6.4Hz, 1H), 2.16-1.64 (m, 14H), 1.62-1.32 (m, 2H).

**Ejemplo 42**




A una solución del **41-a** (5539 mg) en éter dietílico (13 mL) se adicionó NaH (405 mg) a 0°C bajo $N_2$. La mezcla resultante se agitó durante 0.5 horas a TA. Después de enfriar a 0°C, se adicionó tricloroacetonitrilo (4 mL) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 1.5 horas a 0°C, luego se adicionó hexano (100 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el **CP41-1** (9.78g).

Una solución de (S)-3-hidroxibutanoato de etilo (2.6312g) en DCM (56 mL) se agitó a TA bajo $N_2$. Se adicionó gota a gota una solución del **CP41-1** (9.78g) en DCM (56 mL). Una vez completado, se adicionó ácido (1S)-(+)-alcanfor-10-sulfónico (0.55g). La mezcla resultante se agitó durante la noche a TA, se extinguió con solución de, $NaHCO_3$ ac., y se procesó posteriormente para obtener el **CP41-2** (7.28g).

A una solución del **CP41-2** (7.28g) en THF (30 mL) se adicionó $LiAlH_4$ (1.11g) en porciones a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a TA, se extinguió con

$Na_2SO_4$ húmedo y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó para obtener el **CP41-3** (1.98g).

A una solución del **CP41-3** (1.46g) en THF (30 mL) se adicionó 2-bromo-1,1-dimetoxietano (3.95g), TBAI (0.26g) y NaH (1.17g), la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 horas, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP41-4** (2.03g).

**CP41-6** se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **COMP INT 6**.

Una mezcla del **CP41-6** (1.39g), **CP41-4** (1.79g) y p-TsOH • $H_2O$ (0.78g) en DMSO (15 mL) se agitó a 80°C durante 5 horas. A la mezcla se adicionó agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP41-7** (2.31g). MS (ESI, m/z:): 628 $[M+H]^+$.

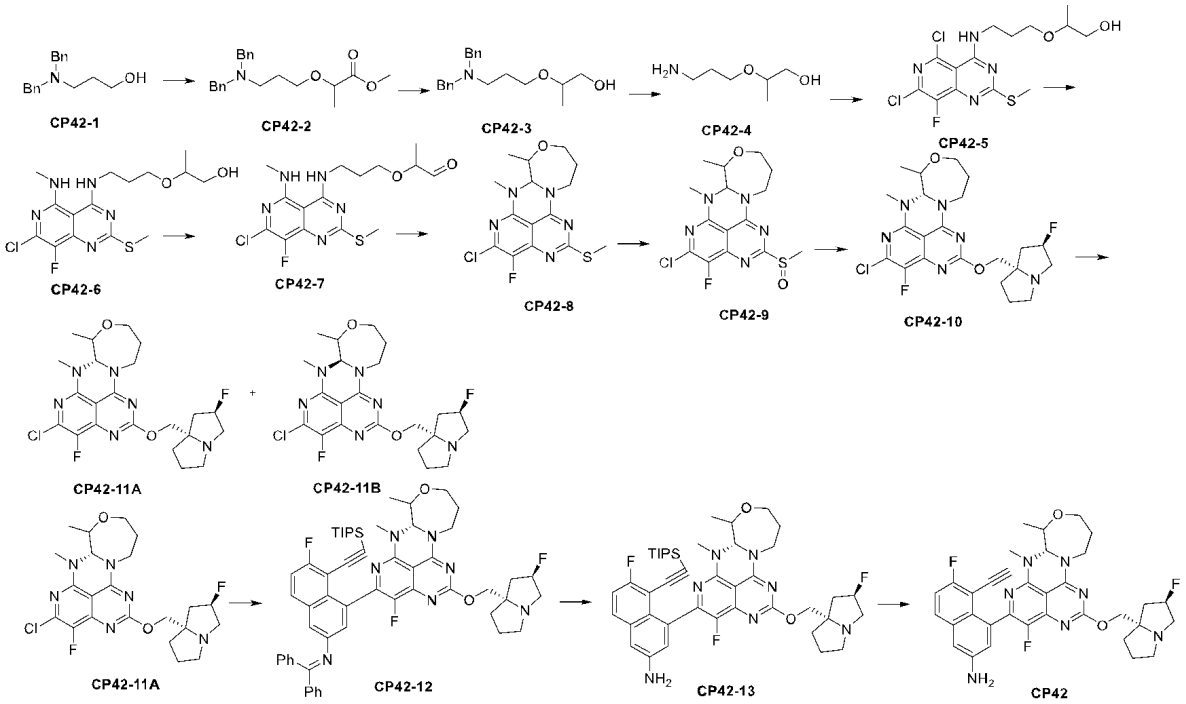
Una mezcla del **CP41-7** (2.31g) en TFA (15 mL) se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla se concentró. Al residuo se adicionó NaOH (ac.), y MeOH y se agitó durante 1 hora a TA. La mezcla resultante se extrajo con DCM y EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP41-8** (1.06g). MS (ESI, m/z:): 388 $[M+H]^+$.

A una mezcla del **CP41-8** (1.01g), DIEA (1033 mg) en DCM (15 mL) se adicionó cloruro de metanosulfonilo (287 mg) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora y luego se diluyó con agua. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (15 mL). A la mezcla resultante se adicionó $Cs_2CO_3$ (2564 mg) y se agitó durante 3 horas a 60°C. La mezcla resultante se diluyó con agua y EA (30 mL) y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP41-9** (320 mg). MS (ESI, m/z:): 370 $[M+H]^+$.

**CP41-9** (320 mg) se separó mediante HPLC quiral Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose SC (2cm x 25cm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM =3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 18mL/min. Esto dio como resultado el **CP41-9A** (0.16g, el primer isómero de elución, tiempo de retención 4.933 min) y **CP41-9B** (el segundo isómero de elución, tiempo de retención 11.277 min).

**Compuesto 41** (**CP41**, 18.2mg, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP41-9A**. MS (ESI, m/z:): 630 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 43**




A una solución del **CP42-1** (3.08g) en THF seco (25 mL) se adicionó hidruro de sodio (60% en aceite, 0.59g) bajo nitrógeno a 0°C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 minutos. Se adicionó una solución de 2-bromopropanoato de metilo (3.00g) en THF seco (5 mL) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 1 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con EA y $NH_4Cl$ saturada y se procesó posteriormente para obtener el **CP42-2** (4.05g). MS: m/z: 342 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP42-2** (3.55g) en THF (40 mL) se adicionó LAH (0.45g) bajo nitrógeno a 0°C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h, se extinguió con agua helada (5 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó para obtener el **CP42-3** (2.11g). MS: m/z: 314 $[M+1]^+$.

Una solución del **CP42-3** (1.94g), Pd/C (0.54g, 10% en peso) y $Pd(OH)_2$/C (0.54g, 10% en peso) en MeOH (60 mL) se agitó a TA durante 5 horas bajo $H_2$. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener el **CP42-4** (693 mg). MS: m/z: 134 $[M+H]^+$.

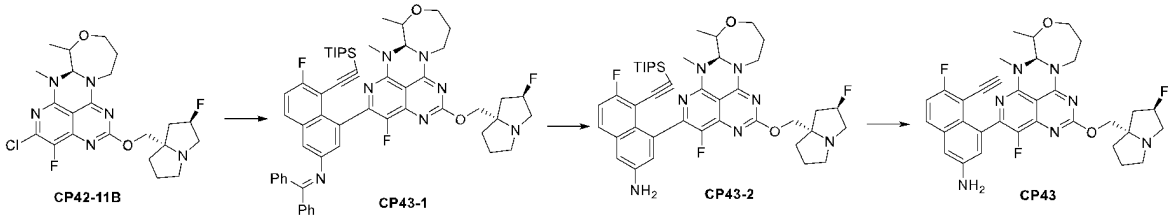
**CP42-10** se sintetizó de una manera similar al **CP40-11** con el **CP42-4**.

**CP42-10** (270 mg) se separó mediante HPLC preparativa Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose SC (2cm x 25cm, 5um; Fase Móvil, (HeX: DcM =3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 18ml/min. Esto dio como resultado el **CP42-11A** (120 mg, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 5.557 min) y **CP42-11B** (116 mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 6.677min).

**Compuesto 42** (**CP42**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el

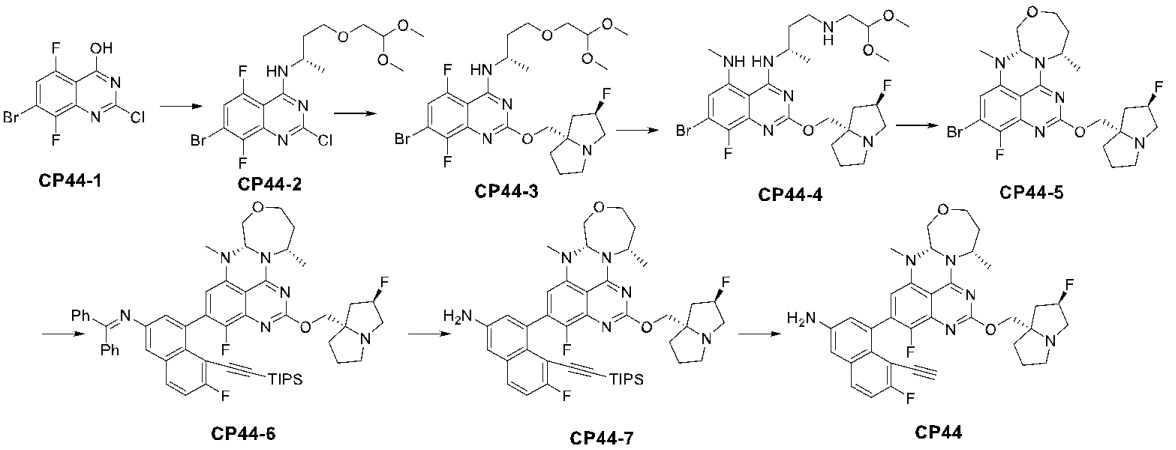
**COMP CP42-11A**. MS:m/z: 630 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 44**




**Compuesto 43** (**CP43**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **COMP CP42-11B**. MS: m/z: 630 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 45**



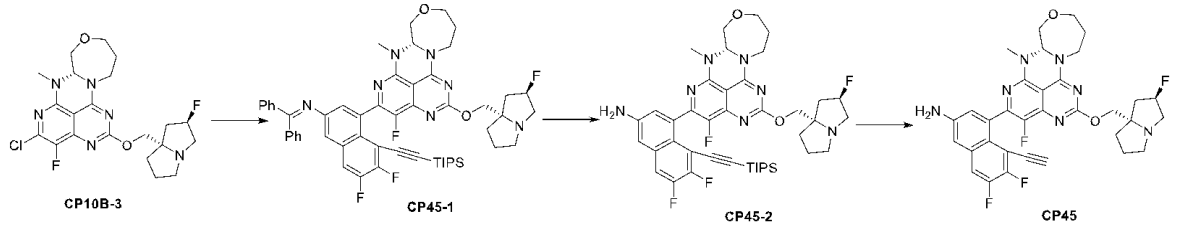

A una solución del **CP44-1** (517 mg), DIEA (634 mg) en tolueno (10 mL) se adicionó $POCl_3$ (0.24mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora y se concentró para obtener el residuo. A una solución del **CP36-4** (338 mg), DIEA (1 ml) en DCM (10 ml) se adicionó el residuo en DCM (10 ml) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h, se diluyó con agua, se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para obtener el **CP44-2** (418 mg). MS m/z: 454 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP44-2** (280 mg) y **COMP INT14** (217 mg) en 1,4-dioxano (2.5 mL) se adicionó DIEA (249 mg). La mezcla se agitó a 100 °C durante 44 h, se extinguió con agua (30 mL), se extrajo con EA (30 mL) y se procesó posteriormente para obtener el **CP44-3** (226 mg). MS m/z: 577 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP44-3** (121 mg) y clorhidrato de metilamina (203 mg) en DMAc (2 mL) se adicionó $Cs_2CO_3$ (1311 mg). La mezcla se agitó a 110°C durante 21 h, se extinguió con agua (30 mL), se extrajo con EA (30 mL) y se procesó posteriormente para obtener el **CP44-4** (120 mg). MS: m/z: 587 $[M+H]^+$.

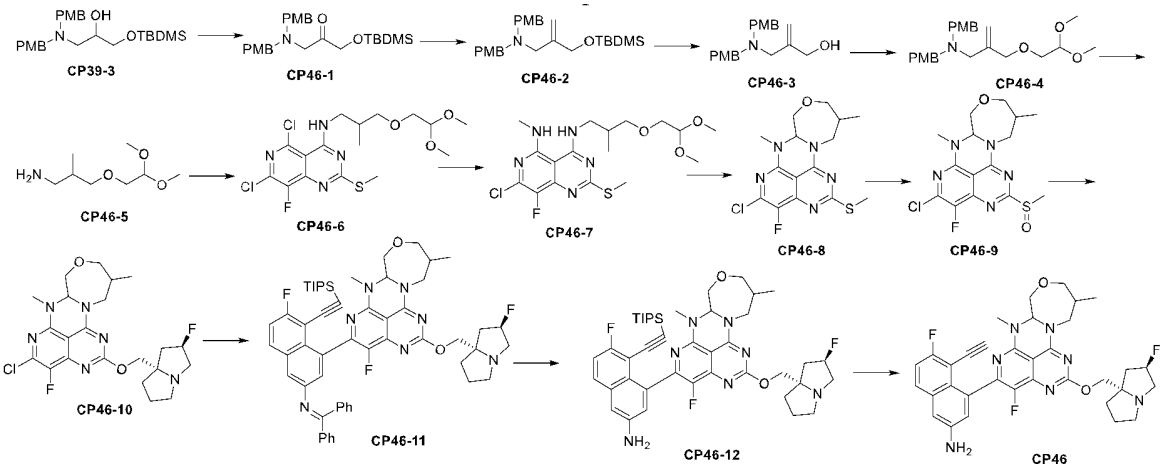
**Compuesto 44** (**CP44**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **COMP CP44-4**. MS: m/z: 629 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 46**




**Compuesto 45** (**CP45**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP10B-3** y **COMP INT10**. MS: m/z: 634 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 47**




A una solución del **CP39-3** (9.86g) en DMSO (80 mL), diclorometano (40 mL) se adicionó TEA (19.84g) y trióxido de azufre de piridina (14.15g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP46-1** (10.79g). MS: m/z: 444 $[M+H]^+$.

A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (12.68g) en THF (100 mL) se adicionó terc-butóxido de potasio (4.04g) a 0°C. Después de agitar durante 1 h a TA, a la mezcla se adicionó **CP46-1** (10.45g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP46-2** (7.72g). MS: m/z: 442 $[M+H]^+$.

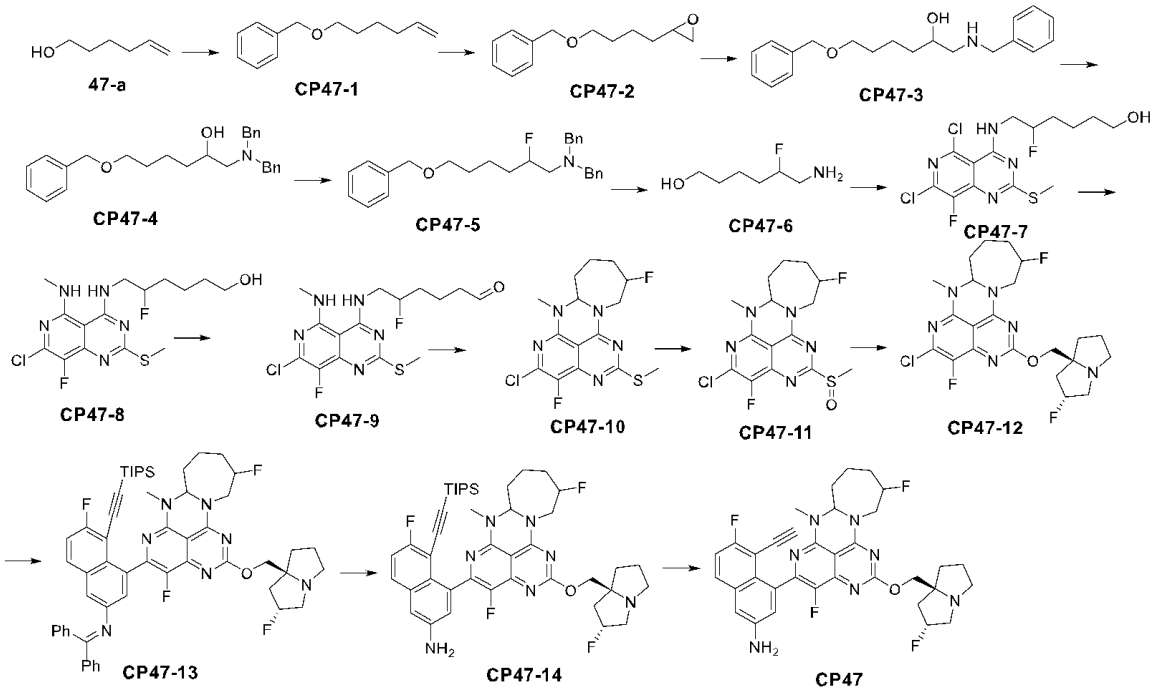
A una solución del **CP46-2** (7.70g) en DMF (50 mL), se adicionó CsF (8.12g). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a TA. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP46-3** (5.17g). MS: m/z: 328 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP46-3** (3.78g) en THF (50 mL) se adicionó hidruro de sodio (60% en aceite, 1.84g) a 0°C. Después de agitar durante 1 h, a la mezcla se adicionaron DMAP (0.13g), TBAI (0.63g) y bromoacetaldehído dimetil acetal (6.59g). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 23 horas, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP46-4** (4.45g). MS: m/z: 416 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP46-4** (3.18g) en MeOH (100 mL) se adicionó $Pd(OH)_2/C$ (2.96g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas bajo $H_2$. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el **CP46-5** (1.5g). MS: m/z: 178 $[M+H]^+$.

**Compuesto 46** (**CP46**, 31.8mg, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP39** con el **CP46-5** y el **COMP INT6**. MS: m/z: 630 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 48**




Una solución del **47-a** (20.04g) en THF (200 mL) se enfrió a 0°C, se adicionó NaH (16.27g), TBAI (4.45g), DMAP (1.30g), BnBr (43.06g) a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP47-1** (42.71g).

A una solución del **CP47-1** (18.64g) en DCM (200 mL) se adicionó m-CPBA (18.45g) a TA y la mezcla resultante se agitó durante 16 h, se filtró, se concentró, y se purificó para obtener el **CP47-2** (10.93g). MS: 207 $[M+1]^+$.

A una solución del **CP47-2** (10.93g) en MeOH (200 mL) se adicionó fenilmetanamina (17.15g). La mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 3 horas bajo $N_2$. La mezcla se dejó

enfriar a TA. La mezcla se concentró y se purificó para obtener el **CP47-3** (10.65g). MS: 314 $[M+1]^+$.

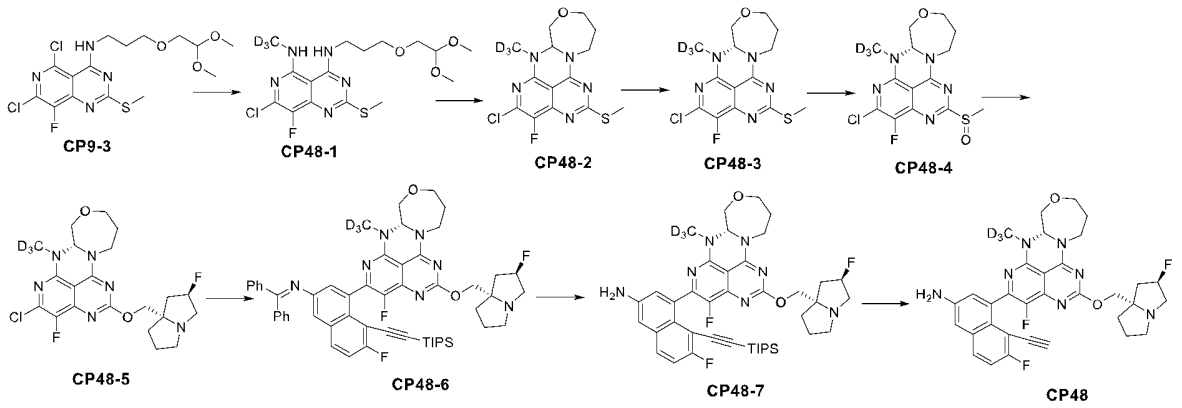
Una solución del **CP47-3** (10.65g), $K_2CO_3$ (14.96g), TBAI (0.84g), BrBn (7.78g) en ACN (120 mL) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó para obtener el **CP47-4** (8.33g). MS: 404 $[M+1]^+$.

A una solución del **CP47-4** (8.33g) en DCM (100 mL), se adicionó DAST (4.72g). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0°C. La solución se diluyó con $NaHCO_3$ sat., se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP47-5** (5.65g). MS: 406 $[M+1]^+$.

A una solución del **CP47-5** (5.65g) en metanol (80 mL) se adicionó $Pd(OH)_2/C$ (1.63g) en $H_2$. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para obtener el **CP47-6** (1.78g). MS: 136 $[M+1]^+$.

**Compuesto 47** (**CP47**, 12.8mg, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP40** con el **CP47-6**. MS: 632 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 49**



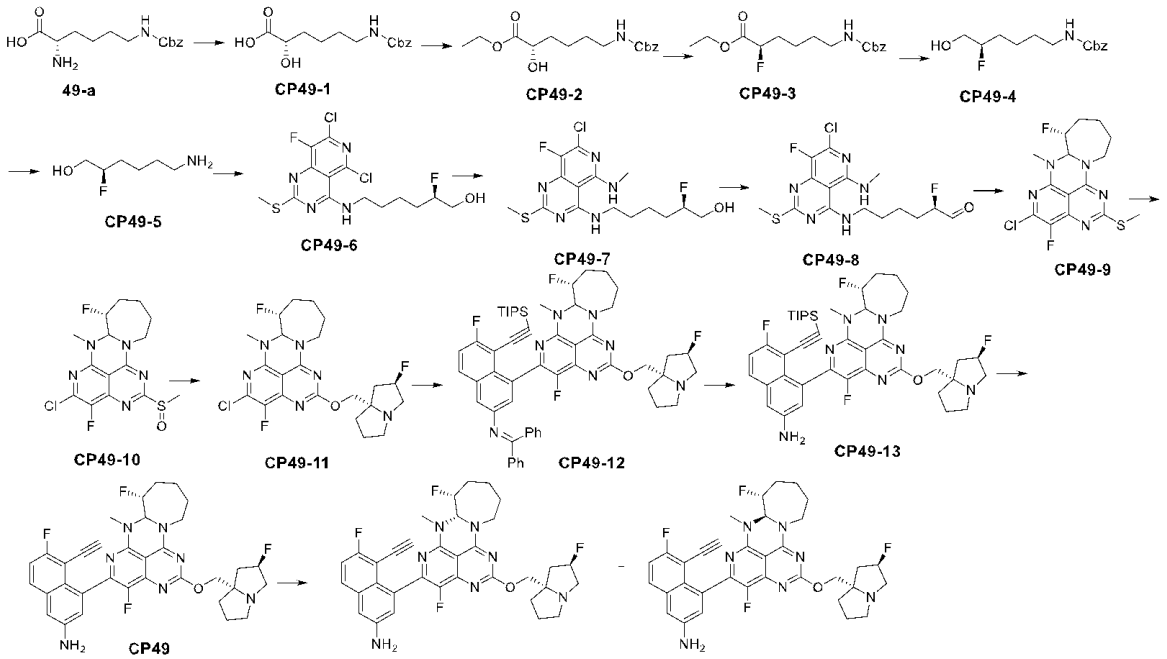

Una solución del **CP9-3** (1.058g), $Cs_2CO_3$ (3001 mg) y $CD_3NH_2$. HCl (510 mg) en DMF (15 mL) se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP48-1** crudo que se usó en el siguiente paso directamente. MS (ESI, m/z:): 423 $[M+H]^+$.

**CP48-2** se sintetizó de una manera similar al **CP46-8** con el **CP48-1**.

**CP48-2** (690 mg) se separó mediante HPLC preparativa Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SC (2cm×25cm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM=3:1) /EtOH=50: 50; Velocidad de flujo: 18ml/min, 220nm. Esto dio como resultado el **CP48-3** (el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 11.7min).

**Compuesto 48** (**CP48**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **COMP CP48-3**. MS (ESI, m/z:): 619 $[M+H]^+$.

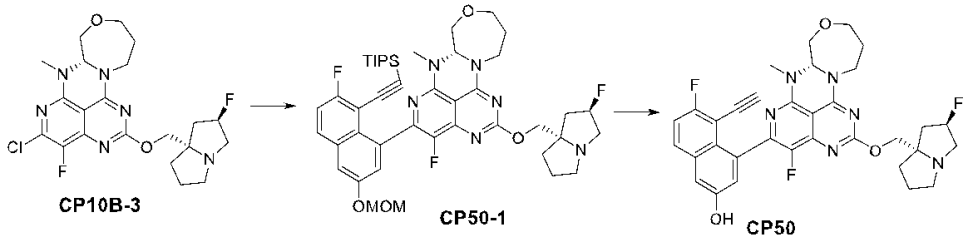
**Ejemplo 50**




**CP49** se sintetizó de una manera similar al **CP40** con el **CP49-a**. MS: m/z: 632 $[M+1]^+$.

**CP49** (50 mg) se separó mediante HPLC Prep (Agela Durashell C18, 30mm×250mm, 10um, A: 0.05% de $NH_3 \bullet H_2O$, B: $CH_3CN$, Gradiente: 25% de B a 58% de B en 35 min a una velocidad de flujo de 40 mL/min, 224 nm). Esto dio como resultado el **Compuesto 49A** (**CP49A**, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 30.8-33.39 min) y **Compuesto 49B** (**CP49B**, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 33.64-35.75min) MS: m/z: 632 $[M+1]^+$.

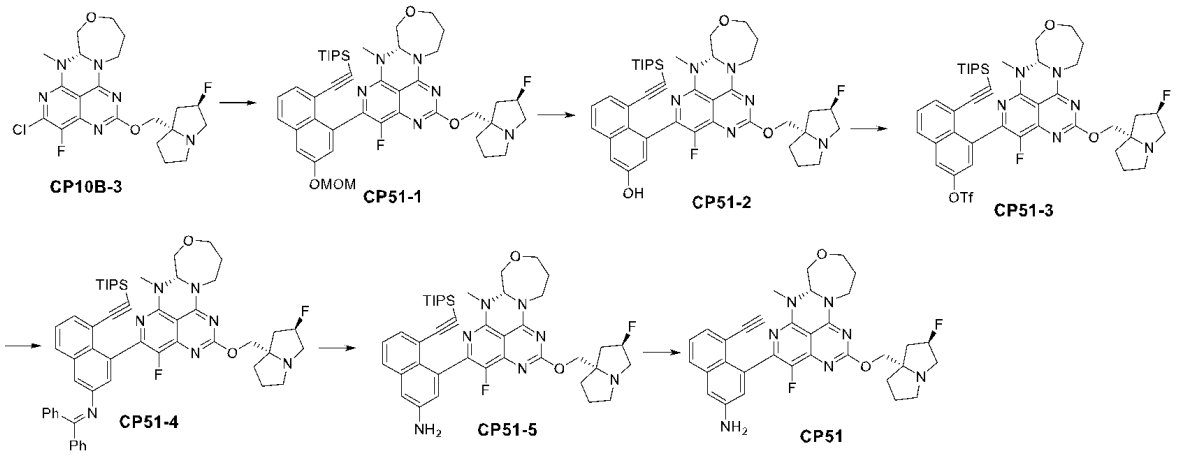
**Ejemplo 51**




**Compuesto 50** (**CP50**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP2** con el **COMP CP10B-3**. LCMS: m/z: 617 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400MHz, DMSO-d $_6$) δ 11.16-10.82 (m, 1H), 8.02-7.90 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.36 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 1H), 5.58 (d, J=53.2Hz, 1H), 5.38-5.26 (m, 1H), 4.65-4.51 (m, 2H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.13-3.94 (m, 2H), 3.94-3.68 (m, 3H), 3.64-3.49 (m, 1H), 3.45-3.22 (m, 3H), 3.12-2.93 (m, 3H), 2.63-2.44 (m, 3H), 2.41-2.10 (m, 4H), 2.09-1.89 (m, 2H).

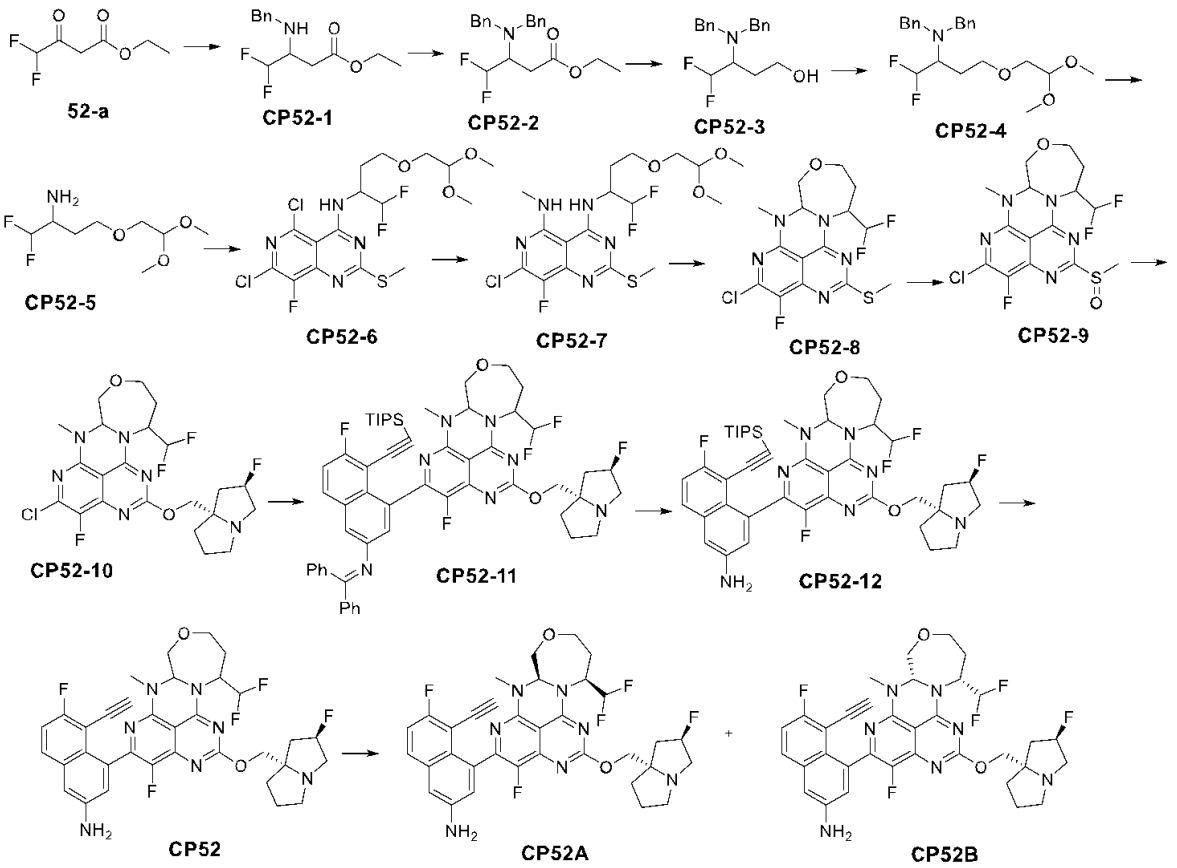
**Ejemplo 52**




**Compuesto 51** (**CP51**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP1** con el **CP10B-3** y **COMP INT1**. MS: m/z: 598 $[M+H]^+$.

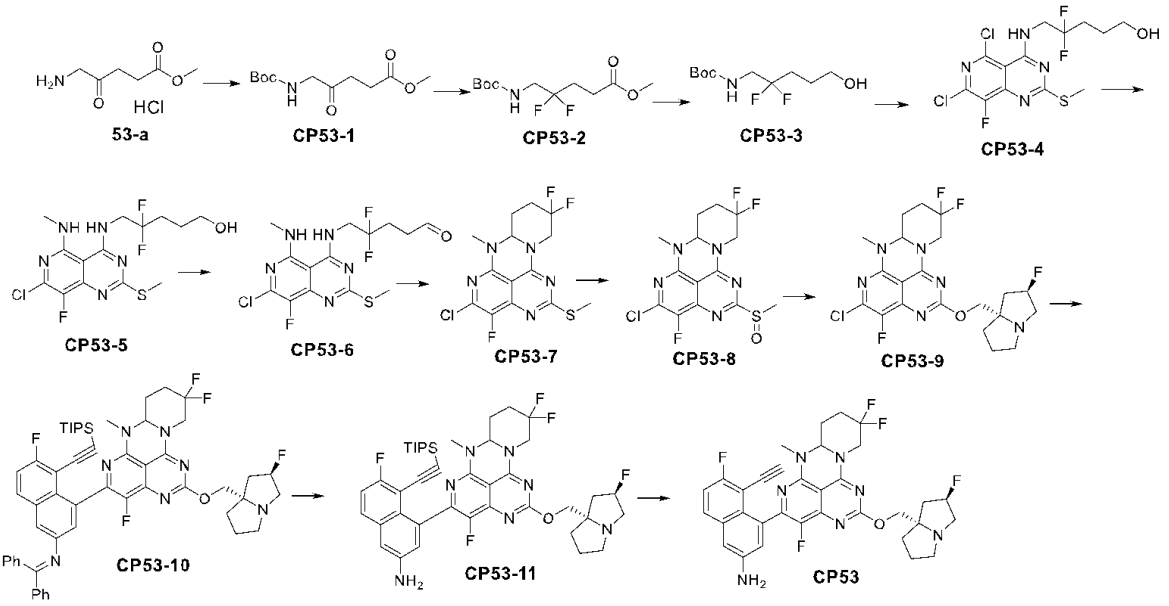
$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d $_6$) δ 7.79-7.68 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.88-3.80 (m, 3H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.67-2.51 (m, 4H), 2.33-2.31 (m, 3H), 2.22–2.18 (m, 4H), 2.13-2.04 (m, 3H).

**Ejemplo 53**




**CP52** se sintetizó de una manera similar al **CP94** con el **CP52-a** y separado por HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SA (2cm×25cm, 5um); fase móvil, Hex (0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 20mL/min. Esto dio como resultado el **Compuesto 52A** (**CP52A**, 7.8mg, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 5.227min, *confirmado*) y el **Compuesto 52B** (**CP52B**, 10.7mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 6.157min, *confirmado*). LCMS: m/z: 666 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 54**




A una mezcla del **53-a** (3.97g) en THF (50 mL) se adicionó DIEA (8.47g) y $(Boc)_2O$ (5.20g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas, se diluyó con EA y agua y se procesó posteriormente para obtener el **CP53-1** (4.17g). MS: m/z: 246 $[M+H]^+$.

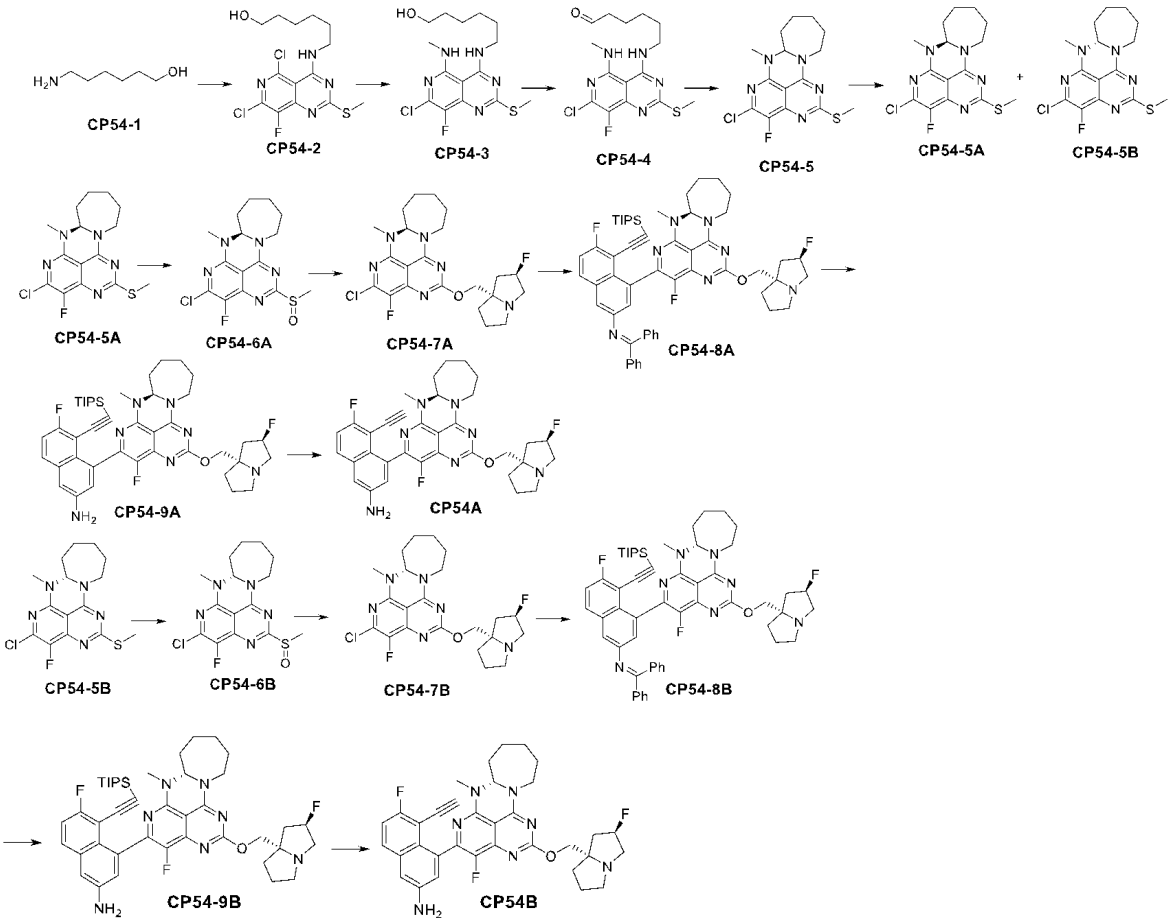
A una solución del **CP53-1** (4.17g) en DCM (50 mL) se adicionó DAST (23.90g). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 18 horas. Luego, se adicionó $Na_2CO_3$ acuoso saturado (100 mL) a 0°C y se procesó posteriormente para obtener el **CP53-2** (2.73g). MS: m/z: 268 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP53-2** (2.52g) en THF (20 mL) se adicionó LAH (0.56g) en lotes a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 0.5 h, se extinguió con agua (1 mL), NaOH ac., (0.6mL, 15%p/p) y agua (3 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se purificó para obtener el **CP53-3** (1589 mg). MS: m/z: 240 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP53-3** (0.77g) en acetonitrilo (9 mL) se adicionó HCl (3 mL, 4mol/mL en dioxano) a TA y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas y luego se concentró para obtener el residuo A. A una solución del **COMP INT6** (889 mg), DIEA (1232 mg) en tolueno (10 mL) se adicionó $POCl_3$ (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas y se concentró para obtener el residuo B. A una solución del residuo A y DIEA (2 mL) en DCM (10 mL) se adicionó el residuo B en DCM (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1.5 horas, se diluyó con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP53-4** (465 mg). MS: m/z: 401 $[M+H]^+$.

**Compuesto 53** (**CP53**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP47** con **CP53-4**. MS m/z: 636 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 55**



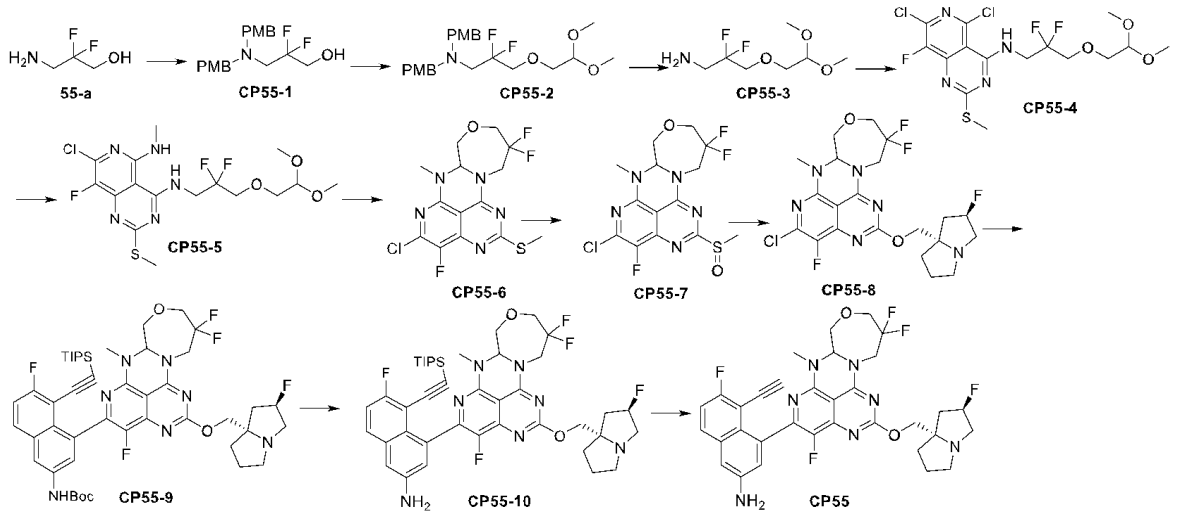

**CP54-5** se sintetizó de una manera similar al **CP47-10** con el **CP54-1**.

**CP54-5** (133 mg) se separó mediante HPLC preparativa Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SC (2cm×25cm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 17mL/min. Esto dio como resultado el **CP54-5A** (53 mg, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 5.923min) y **CP54-5B** (52mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 8.129min).

**Compuesto 54A** (**CP54A**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP47** con el **CP54-5A**. MS: m/z: 614 $[M+H]^+$.

**Compuesto 54B** (**CP54B**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP47** con el **CP54-5B**. MS: m/z: 614 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 56**

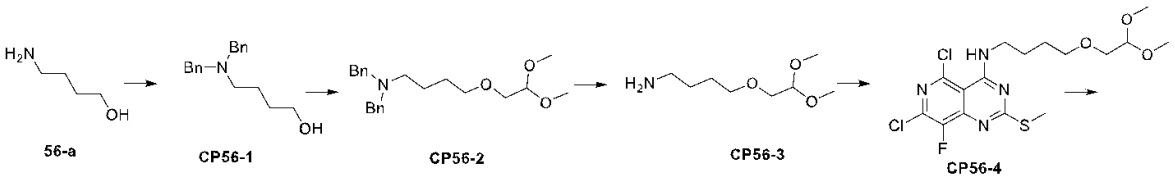


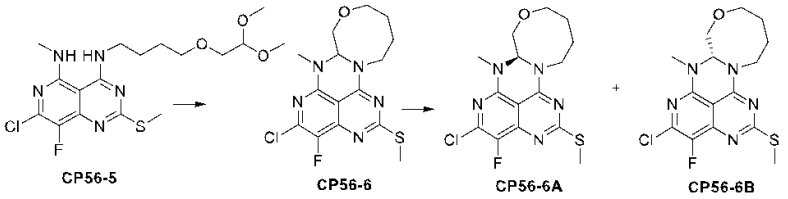

Una solución del **55-a** (1.58g), DIEA (4.63g), cloruro de 4-metoxibencilo (5.04g) en DCM (20 mL) se agitó a TA durante 18 h, se extinguió con agua, se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para obtener el **CP55-1** (1.8874g). MS: m/z: 352 $[M+H]^+$.

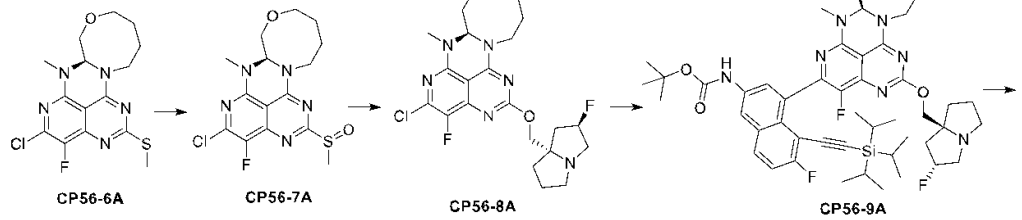
A una solución del **CP55-1** (2.7114g) en THF (30 mL) se adicionó NaH (1.6382g, 60% de pureza) a TA bajo $N_2$. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A la mezcla se adicionó DMAP (217 mg), TBAI (676 mg) y bromoacetaldehído dimetil acetal (5175 mg). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 17 horas bajo $N_2$, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP55-2** (2.8029 g, 70% de pureza). MS: m/z: 440 $[M+H]^+$.

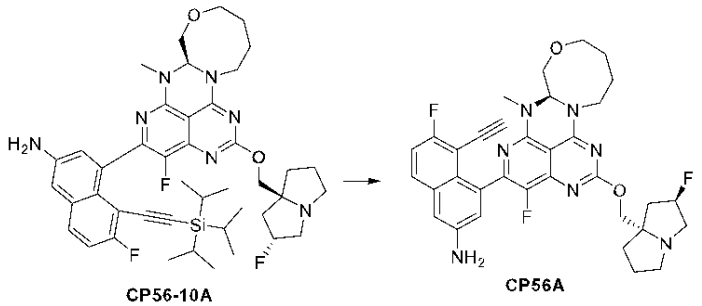
**Compuesto 55** (**CP55**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **COMP CP55-2**. MS: m/z: 652 $[M+H]^+$.

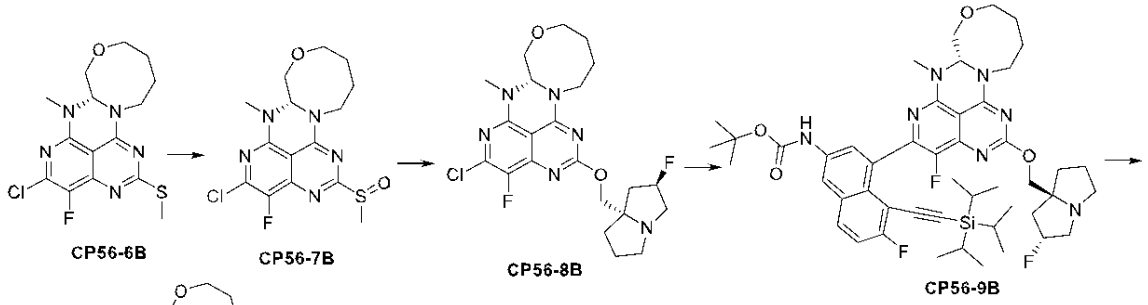
**Ejemplo 57**

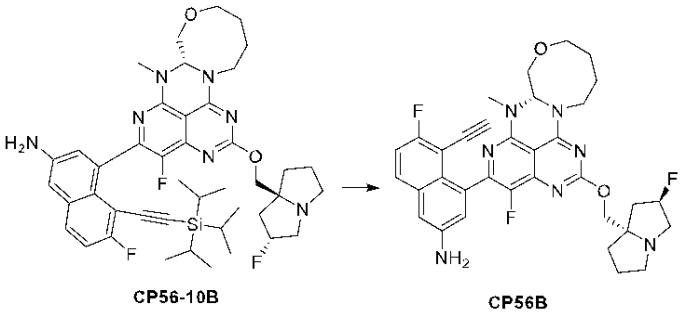



Una solución del **56-a** (5.03g), TBAI (1.30g), $K_2CO_3$ (24.83g) y BrBn (24.19g) se agitó

a TA durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó para obtener el **CP56-1** (9.2 g). MS: m/z: 270 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP56-1** (8.8g) en THF (100 mL) se adicionó NaH (5.41g, 60% de pureza). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. A la mezcla de reacción se adicionó DMAP (0.39g), TBAI (1.24g) y bromoacetaldehído dimetil acetal (17.72g). La mezcla resultante se agitó a 75°C durante 16 h, se extinguió con agua helada, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP56-2** (9.74g). MS: m/z: 358 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP56-2** (9.74g) en metanol (100 mL) se adicionó Pd/C (2.8995g), $Pd(OH)_2/C$ (2.0g) en $H_2$. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas, se filtró y el filtrado se concentró para obtener el **CP56-3** (4.65g). MS: m/z: 178 $[M+H]^+$.

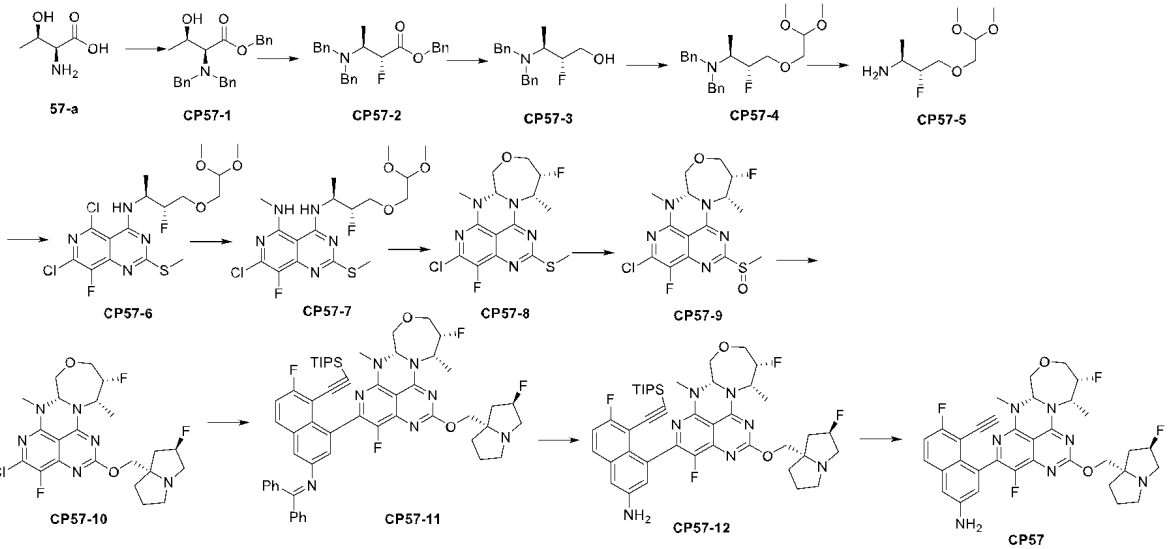
**CP56-6** se sintetizó de una manera similar al **CP46-8** con el **CP56-3**.

**CP56-6** (1.32g) se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SA (2cm×25cm, 5um); fase móvil, (HeX: DcM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 17 ml/min. Esto da como resultado el **CP56-6B** (623 mg, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 6.69min) y **CP56-6A** (0.61g, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 8.708min). MS: m/z: 370 $[M+H]^+$.

**Compuesto 56A** (**CP56A**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP56-6A**.

**Compuesto 56B** (**CP56B**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP56-6B**. MS: m/z: 630 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 58**




Una solución del **57-a** (5.09g), bromuro de bencilo (22.49g), $K_2CO_3$ (12.03g), NaOH (3.45g) en agua (100 mL) se agitó a 100°C durante 3 h. La solución se extrajo con EA y se

procesó posteriormente para obtener el **CP57-1** (6641 mg). MS: m/z: 390 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP57-1** (1029 mg) en THF (10 mL) se adicionó DAST (508 mg) a TA y la mezcla resultante se agitó durante 3 h, se extinguió con 10% de solución de $Na_2CO_3$, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP57-2** (1046 mg). MS: m/z: 392 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP57-2** (6.62g) en THF (60 mL) se agitó a 0°C. A la mezcla se adicionó $LiAlH_4$ (1297 mg) a 0°C y se agitó a TA durante 2 h, se extinguió con $Na_2SO_4$ decahidratado, se filtró, se concentró y se purificó para obtener el **CP57-3** (4513 mg). MS: m/z: 288 $[M+H]^+$.

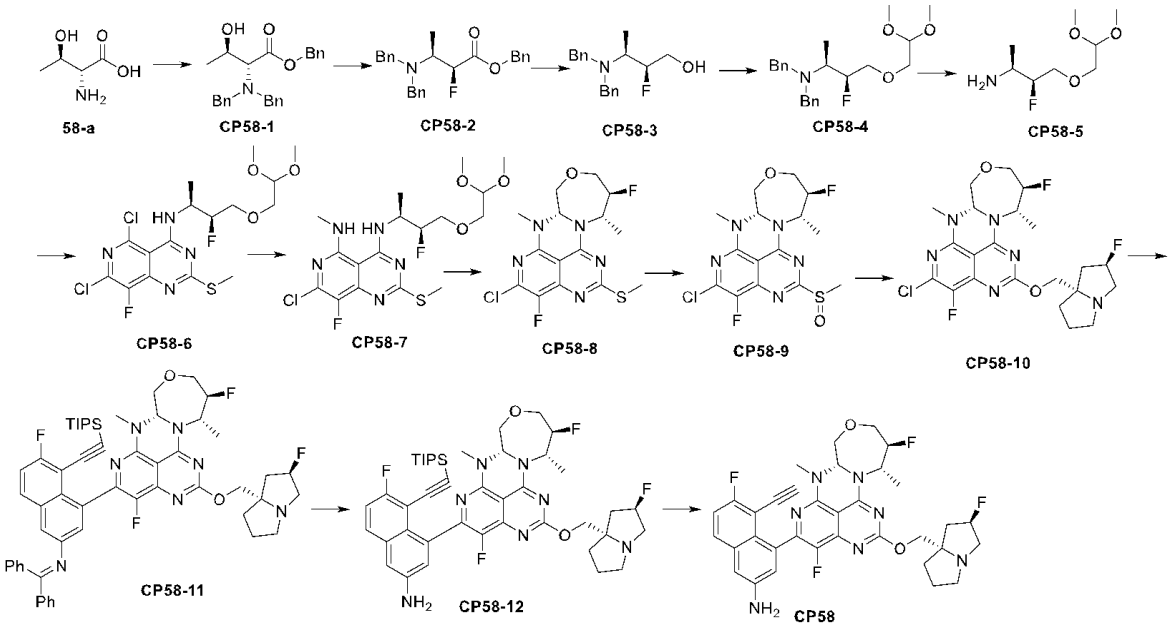
Una solución del **CP57-3** (792 mg) en THF (15 mL) se agitó a 0°C. A la mezcla se adicionó hidruro de sodio (414 mg) a 0°C y se agitó a TA durante 0.5 h. A la mezcla se adicionó DMAP (62 mg), yoduro de tetrabutilamonio (202 mg) y bromoacetaldehído dimetil acetal (1014 mg) y se agitó a 70°C durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP57-4** (503 mg).

$^1H$ RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, J=7.3Hz, 4H), 7.33 (t, J=7.5Hz, 4H), 7.29-7.24 (m, 2H), 4.72-4.52 (m, 1H), 4. 46(t, J=5.2Hz, 1H), 3.99-3.88 (m, 3H), 3.60-3.42 (m, 5H), 3.39 (d, J=2.3Hz, 6H), 3.06-2.86 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.9Hz, 3H). MS: m/z: 376 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP57-4** (200 mg), $Pd(OH)_2/C$ (237 mg) en MeOH (10 mL) se agitó a TA durante 16 h bajo $H_2$. La solución se filtró y se concentró para obtener el **CP57-5** crudo (103 mg). MS: m/z: 196 $[M+H]^+$.

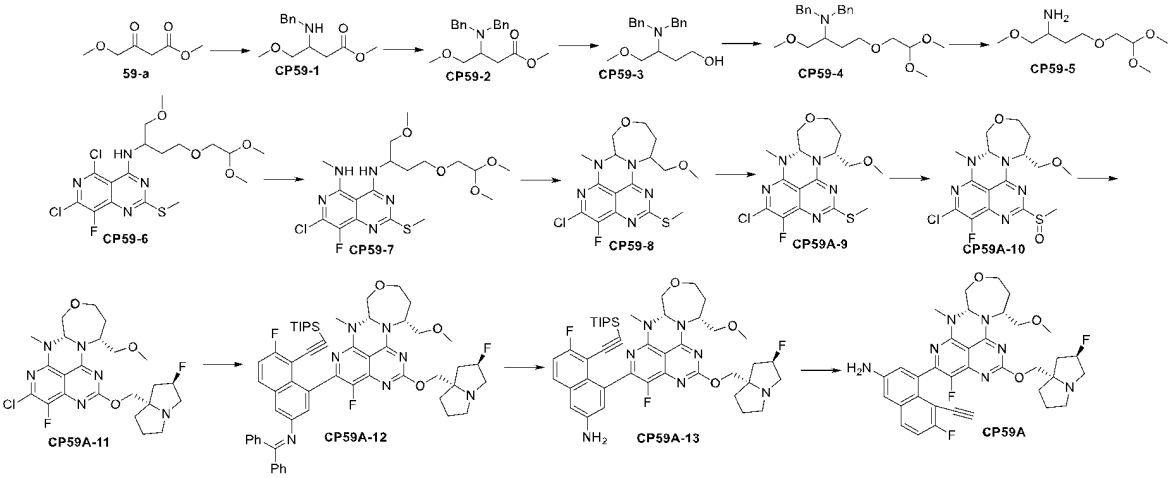
**Compuesto 57** (**CP57**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **COMP CP57-5**. MS: m/z: 648 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 59**




**Compuesto 58** (**CP58**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP57** con el **58-a**. MS: m/z: 648 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 60**



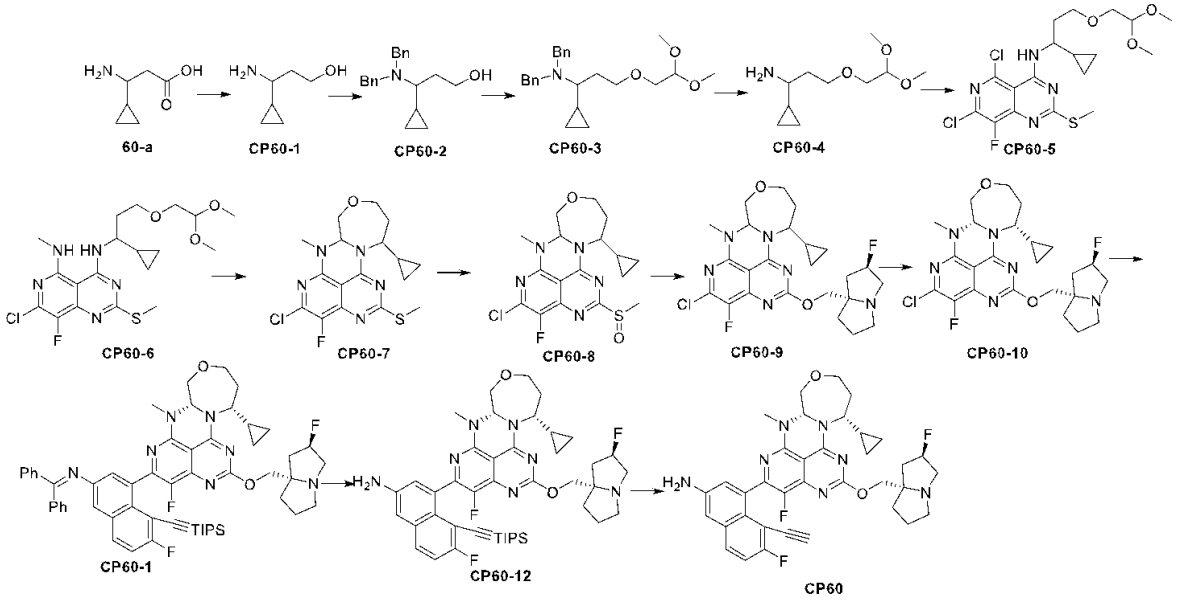

**CP59-8** se sintetizó de una manera similar al **CP94-4** con el **CP59-5**.

El **CP59-8** (519 mg) se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SA (2cm×25cm, 5um; fase móvil, (Hex: DcM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 18ml/min. Esto dio como resultado el **CP59A-9** (173mg, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 4.587min) y **CP59B-9** (190mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 5.067min).

**Compuesto 59A** (**CP59A**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con

el **CP59A-9**. MS: m/z: 660 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 61**



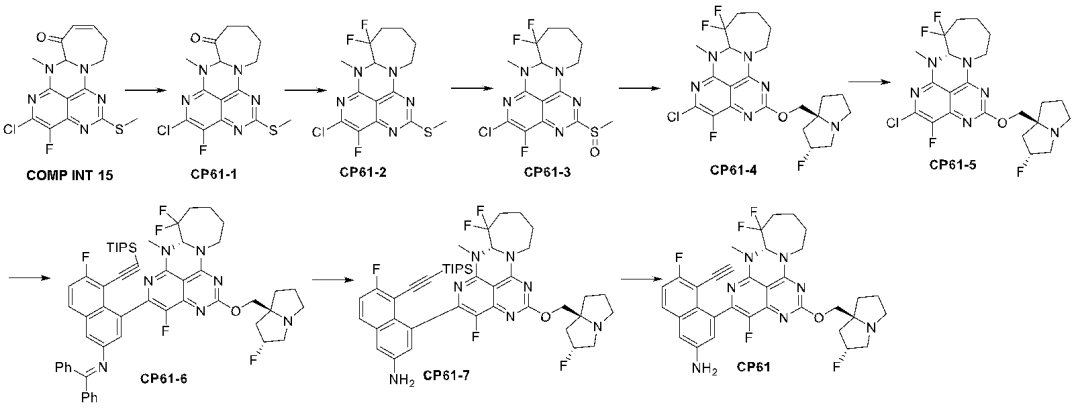

A una solución del **60-a** (2.162 g) en THF (20 mL) se adicionó LAH (1222 mg) en lotes a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 0.75 h y se extinguió con agua (1.5 mL), NaOH ac., (1.5mL, 15%p/p) y agua (5 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se purificó para dar el **CP60-1** (2.852 mg). MS: m/z: 116 $[M+H]^+$.

**CP60-9** se sintetizó de una manera similar al **CP55-8** con el **CP60-1**.

**CP60-9** (331 mg) se separó mediante HPLC preparativa Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SC (2cm×25cm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 18mL/min. Esto dio como resultado el **CP60-10** (138 mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 8.740min).

**Compuesto 60** (**CP60**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **COMP CP60-10**. MS: m/z: 656 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 62**




A una solución del **COMP INT15** (1.005g) en THF (100 mL) y DCM (100 mL) se adicionó Pd/C (459 mg). La mezcla se agitó bajo atmósfera de $H_2$ a TA durante 3 h. La solución se filtró y la filtración se concentró para obtener el **CP61-1** (1053 mg). MS: m/z: 368 $[M+H]^+$.

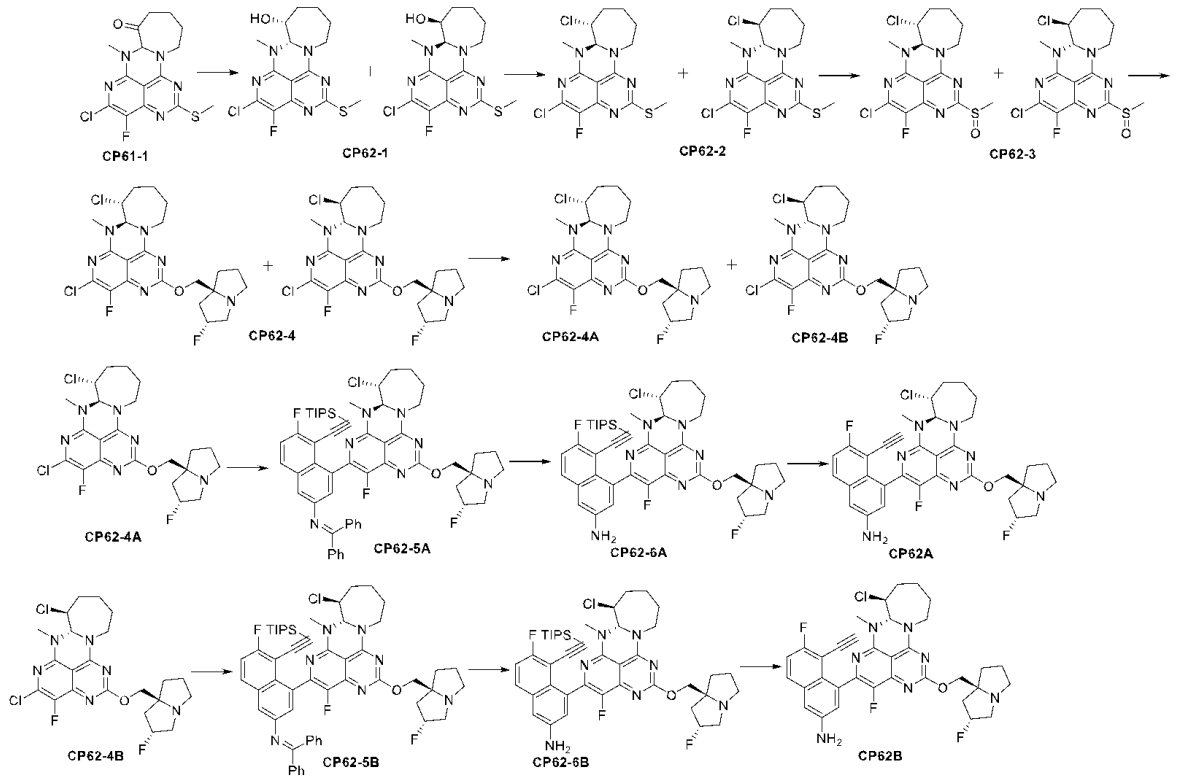
A una solución del **CP61-1** (0.552g) en DCM (50 mL) se adicionó DAST gota a gota (1.603g) a 0°C y se agitó durante la noche a TA, se extinguió con 10% de solución de $Na_2CO_3$, se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para obtener el **CP61-2** (400 mg). MS: m/z: 390 $[M+H]^+$.

**CP61-4** se sintetizó de una manera similar al **CP46-10** con el **CP61-2**.

**CP61-4** se separó mediante HPLC quiral con las condiciones: CHIRAL ART Cellulose-SC, 20mm×250mm, 20mm×250mm, 5um; fase móvil, Hex (0.1% de DEA) /EtOH (80: 20); Velocidad de flujo: 15 ml/min para obtener el **CP61-5** (el segundo isómero de elución, tiempo de retención 9.189 min). MS: m/z: 501 $[M+H]^+$.

**Compuesto 61** (**CP61**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **COMP CP61-5**. MS: m/z: 650 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 63**




A una solución del **CP61-1** (0.800 g) en DCM (20 mL) y THF (20 mL) se adicionó $NaBH_4$ (255 mg) y la mezcla resultante se agitó 4 h a TA, se extinguió con agua, se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para obtener el **CP62-1** (735 mg). MS: m/z: 370 $[M+H]^+$.

A una solución de trifenilfosfina (1085 mg) en DCM (25 mL) se adicionó $CCl_4$ (1008 mg) a 0°C bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla resultante se agitó 20 min a 0°C. Una solución del **CP62-1 (**0.636g) en DCM (5 mL) se dejó caer a 0°C, se agitó durante la noche a TA, se diluyó con DCM (30 mL), se lavó con $H_2O$ y NaCl (ac.), saturado y se procesó posteriormente para dar el **CP62-2** (338 mg). MS: m/z: 388 $[M+H]^+$.

**CP62-4** se sintetizó de una manera similar al **CP46-10** con el **CP62-2**.

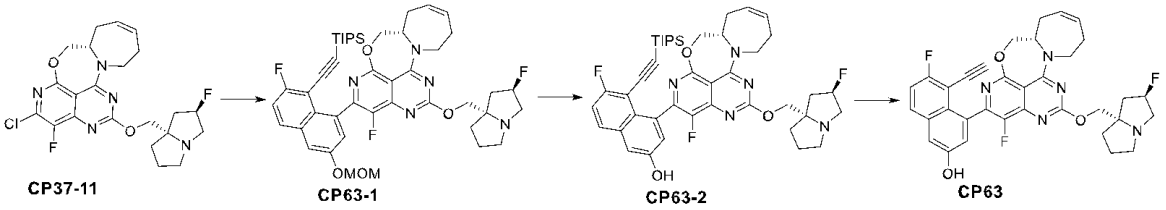
**CP62-4** se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SC (2cm×25cm, 5um), fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /IPA (50: 50); Velocidad de flujo: 15ml/min. Esto dio como resultado el **CP62-4A** (76 mg, el primer isómero de elución, Tiempo de retención 6.223 min) y **CP62-4B** (66 mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención 7.320 min). MS: m/z: 499 $[M+H]^+$.

**Compuesto 62B** (**CP62B**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP62-4B**. MS: m/z: 648 $[M+H]^+$.

**Compuesto 62A** (**CP62A**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con

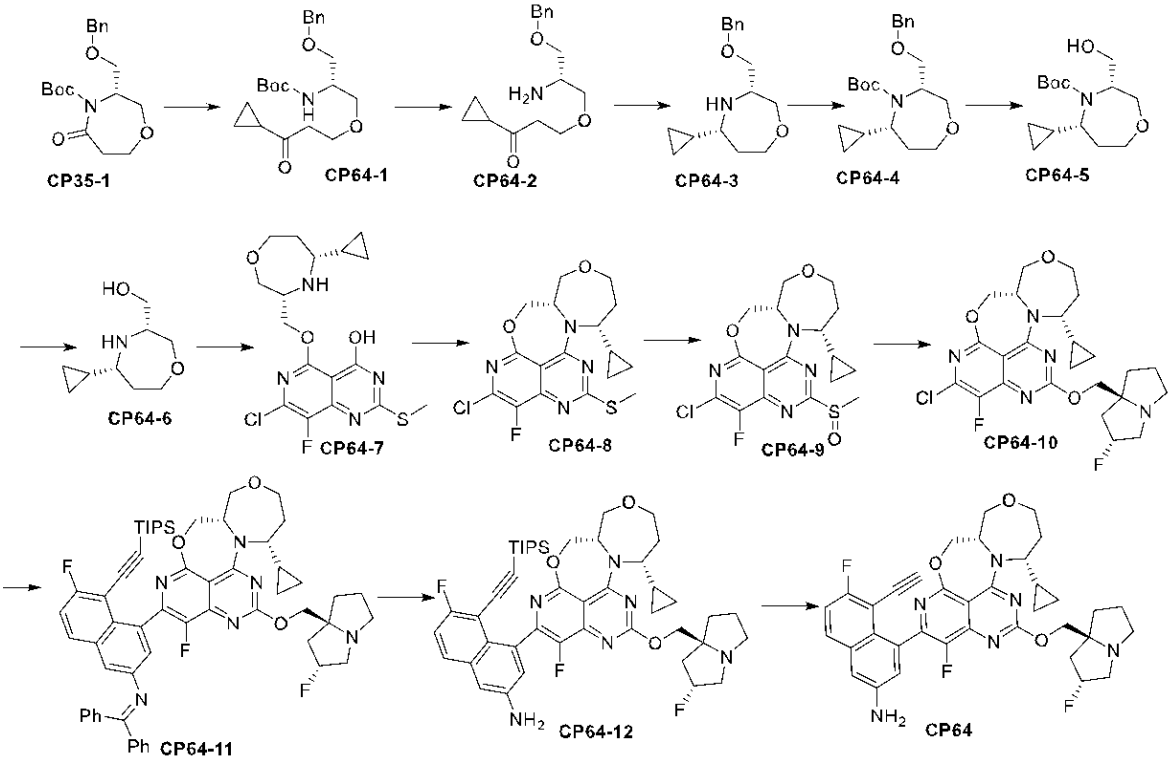
el **CP62-4A**. MS: m/z: 648 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 64**




**Compuesto 63** (**CP63**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP2** con el **COMP CP37-11**. MS (ESI, m/z:): 614 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 65**




A una solución del **CP35-1** (2.03g) en THF (20 mL) se adicionó bromuro de ciclopropilmagnesio (12 mL, 1M en THF) gota a gota a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1.5 horas bajo $N_2$, se extinguió con $NH_4Cl$ ac., sat., diluido con EA y agua y se procesó posteriormente para dar el **CP64-1** (1.80g). MS: m/z: 378 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP64-1** (1.80g) en DCM (20 mL) se adicionó TFA (5 mL) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y luego se concentró para dar el **CP64-2** crudo (1.32g). MS: m/z: 278 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP64-2** (1.32g) en DCE (20 mL) se adicionó triacetoxiborohidruro

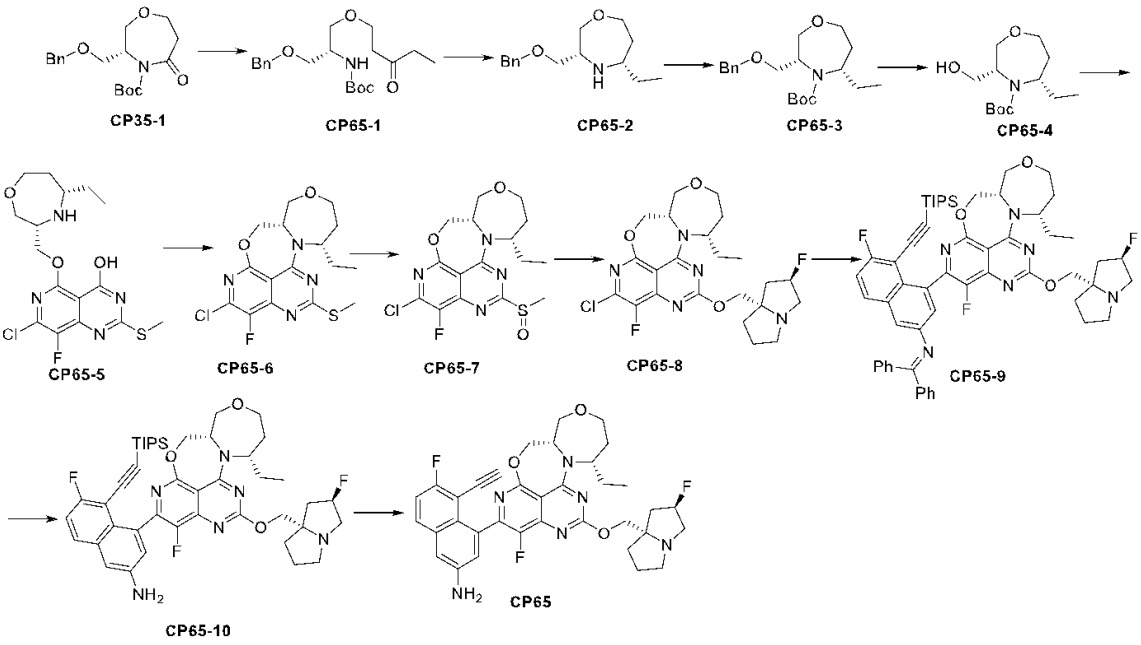
de sodio (3.75g) y $Na_2SO_4$ anhidro (5.73g). La mezcla se agitó a 42°C durante dos días. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 9 mediante, $K_2CO_3$ ac., luego se extrajo mediante DCM y se procesó posteriormente para dar el **CP64-3** crudo (1.35g). MS: m/z: 262 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP64-3** (1.35g) en THF (15 mL) se adicionó dicarbonato de di-terc-butilo (1.57g). La mezcla de reacción se agitó a 44°C durante la noche bajo $N_2$, se diluyó con EA (50 mL) y agua (30 mL) y se procesó posteriormente para dar el **CP64-4** (683 mg). MS: m/z: 362 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP64-4** (683 mg) en MeOH (20 mL) se adicionó $Pd(OH)_2/C$ (0.31g). La mezcla de reacción se agitó a 44°C durante 24 horas bajo $H_2$, se filtró y el filtrado se concentró para dar el **CP64-5** (0.47g). MS: m/z: 272 $[M+H]^+$.

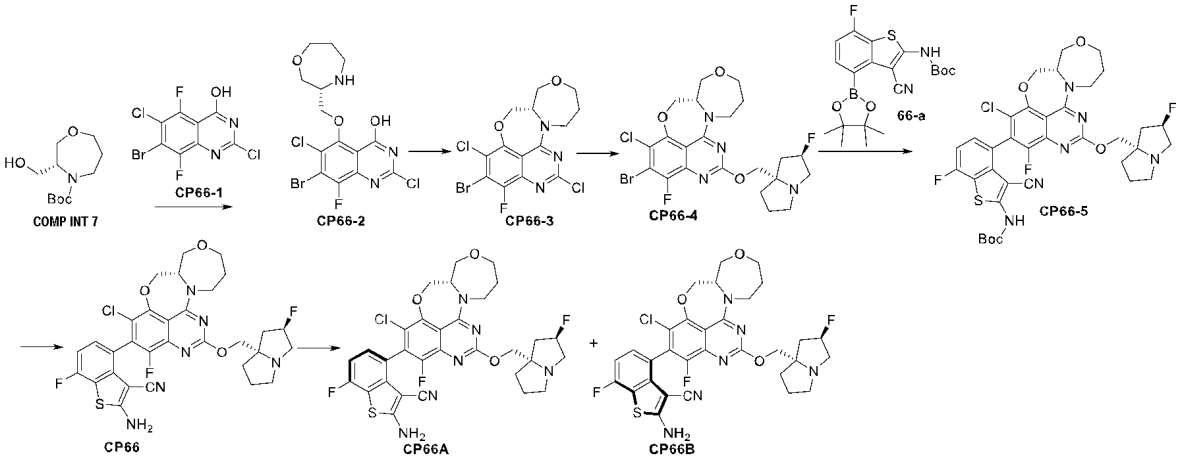
**Compuesto 64** (**CP64**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP16** con el **COMP CP64-5**. MS: m/z: 657 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 66**




**Compuesto 65** (**CP65**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP64**. MS: m/z: 645 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 67**




A una solución del **COMP INT7** (0.63g) en MeOH (10 mL) se adicionó HCl (5 mL, 4M en 1,4-dioxano). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2.5 horas y se concentró para dar el residuo. A una mezcla del residuo en THF (15 mL) se adicionó NaH (550mg, 60% de contenido en aceite) en lotes y **CP66-1** (899 mg) a -10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a TA, se extinguió con un poco de agua y se concentró para dar el residuo. Al residuo se adicionó DCM: MeOH =10: 1 (20 mL). Después de agitar durante 5 min, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el **CP66-2** (1483 mg). MS (ESI, m/z:): 442 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP66-2** (1483 mg) en DCM (20 mL) se adicionó DIEA (1.51g) y BOP-Cl (1.68g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 horas, se extinguió con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró y se purificó por TLC Prep para obtener el **CP66-3** (190 mg). MS (ESI, m/z:): 424 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP66-3** (190 mg) en DMF (1 mL) y THF (1 mL) se adicionó **COMP INT14** (127 mg), DABCO (18 mg) y $Cs_2CO_3$ (216 mg) a 30°C y la mezcla resultante se agitó durante 20 h, se extinguió con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró y se purificó por TLC Prep para obtener el **CP66-4** (206 mg). MS (ESI, m/z:): 547 $[M+H]^+$.

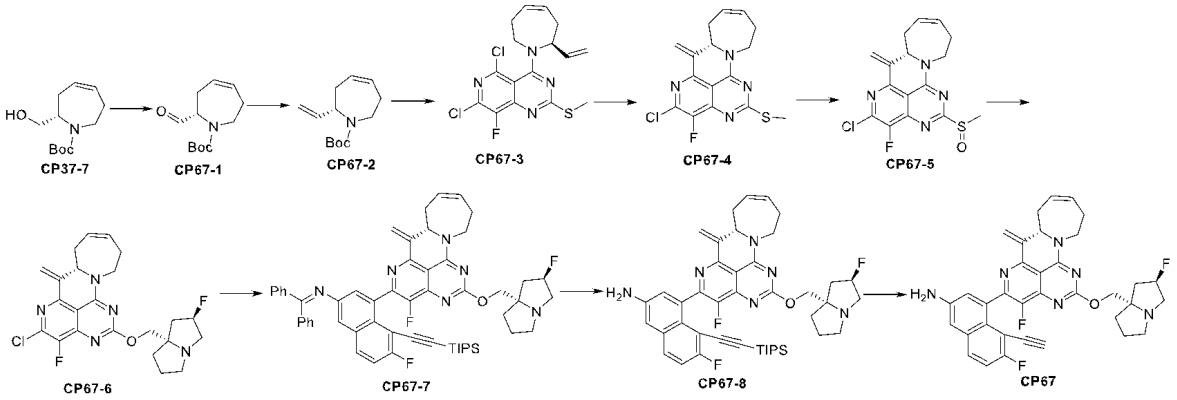
Una mezcla del **CP66-4** (116 mg), **66-a** (98 mg), $DPEPhosPdCl_2$ (22 mg) y $Cs_2CO_3$ (213 mg) en tolueno (3 mL) se agitó a 105°C durante 19 horas bajo $N_2$. A la reacción se adicionó agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para obtener el **CP66-5** (148 mg). MS (ESI, m/z:): 757 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP66-5** (148 mg) en DCM (6 mL) se adicionó TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Agela Durashell C18, 30 mm×250 mm, 10 um, fase A: 0.1% de

TFA en agua, fase B: $CH_3CN$, Gradiente: 15% de B a 40% de B en 37 min a una velocidad de flujo de 60 mL/min, 295 nm) para liofilizar para obtener el título **CP66** (60 mg, sal de TFA). MS (ESI, m/z:): 657$[M+H]^+$.

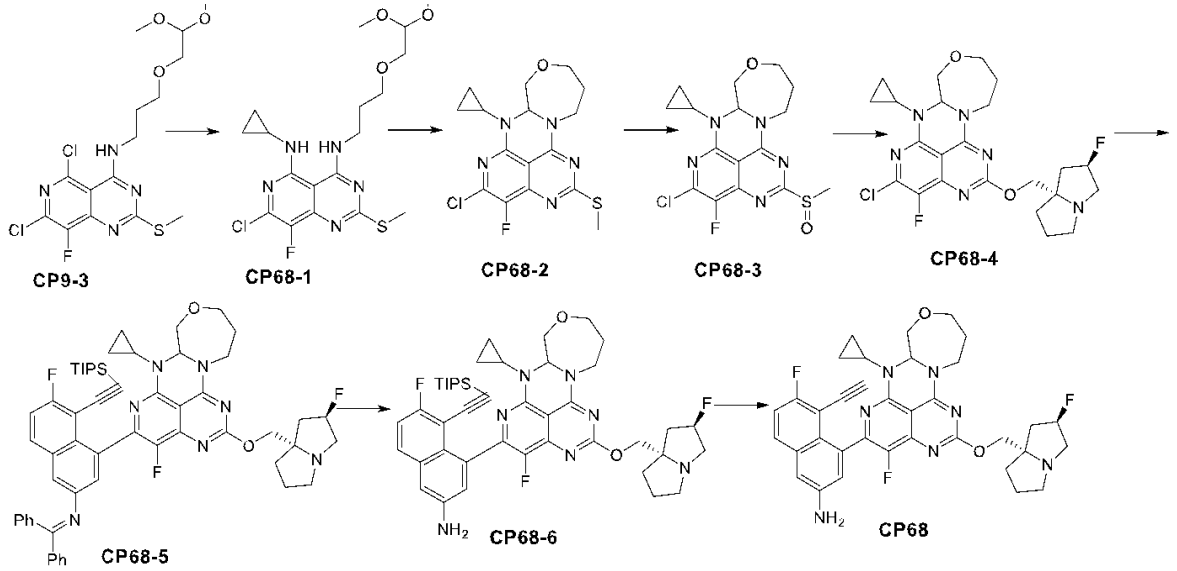
El **CP66** (60 mg, sal de TFA) se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Amylose-SA (2cm×25cm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 20ml/min. Esto dio como resultado el **Compuesto 66A** (**CP66A**, 22.3mg, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 3.990min, *confirmado*) y el **Compuesto 66B** (**CP66B**, 15.1mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 5.103min, *confirmado*).

**Ejemplo 68**



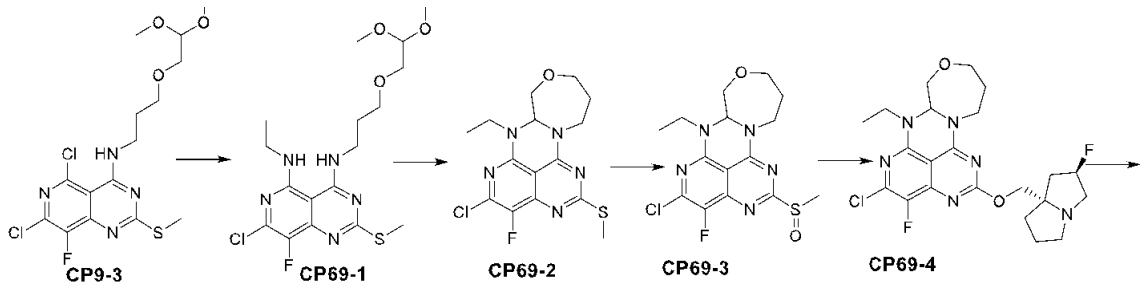

**Compuesto 67** (**CP67**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP21** con el **CP37-7**. MS: m/z: 609 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 69**



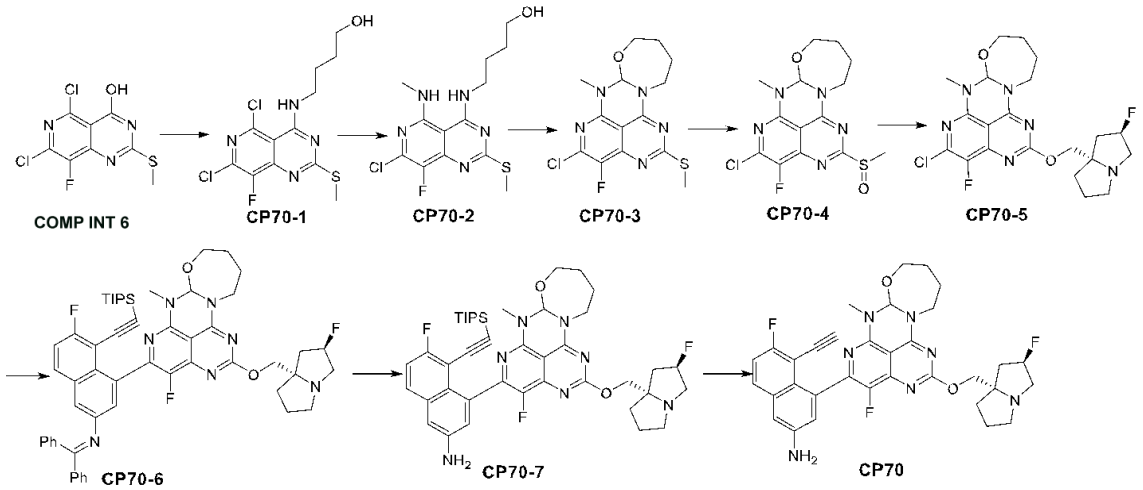
**Compuesto 68** (**CP68**, *confirmado*) se sintetizó el procedimiento del **CP9**. LCMS: m/z: 642 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 70**




**Compuesto 69** (**CP69**, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó el procedimiento del **CP68.** LCMS: m/z: 630 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 71**



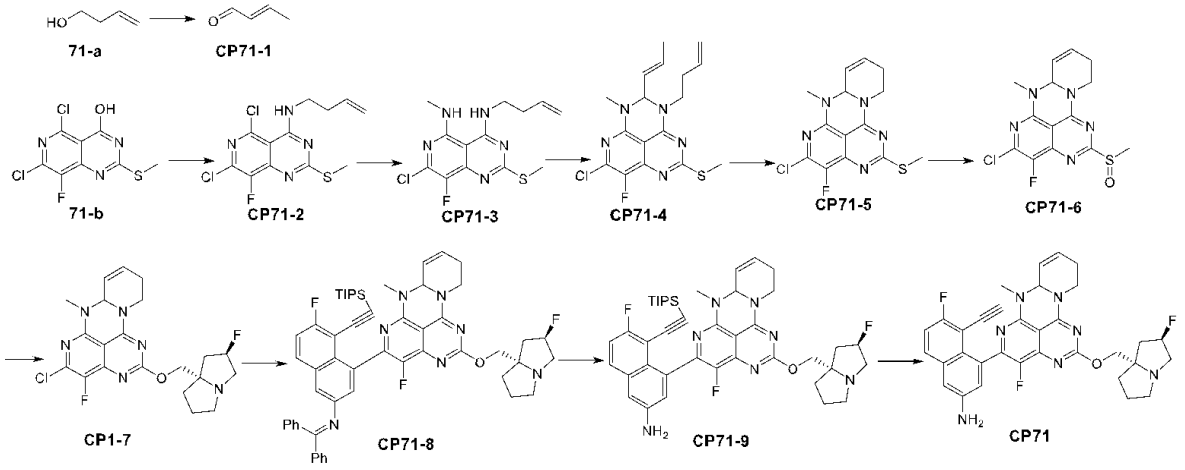

**CP70-2** se sintetizó el procedimiento del **CP42-6** con 4-aminobutan-1-ol y **COMP INT6**.

A una solución del **CP70-2** (97 mg) en trimetoximetano (3 mL) se adicionó p-TsOH • $H_2O$ (62 mg) y la mezcla se purgó con nitrógeno seguido de agitación a 100°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con EA y agua. La capa orgánica separada se concentró y se purificó para dar el **CP70-3** (157 mg). MS: m/z: 356 $[M+H]^+$.

**Compuesto 70** (**CP70**, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó el procedimiento del **CP42**

con el **CP70-3**. LCMS: m/z: 616 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 72**

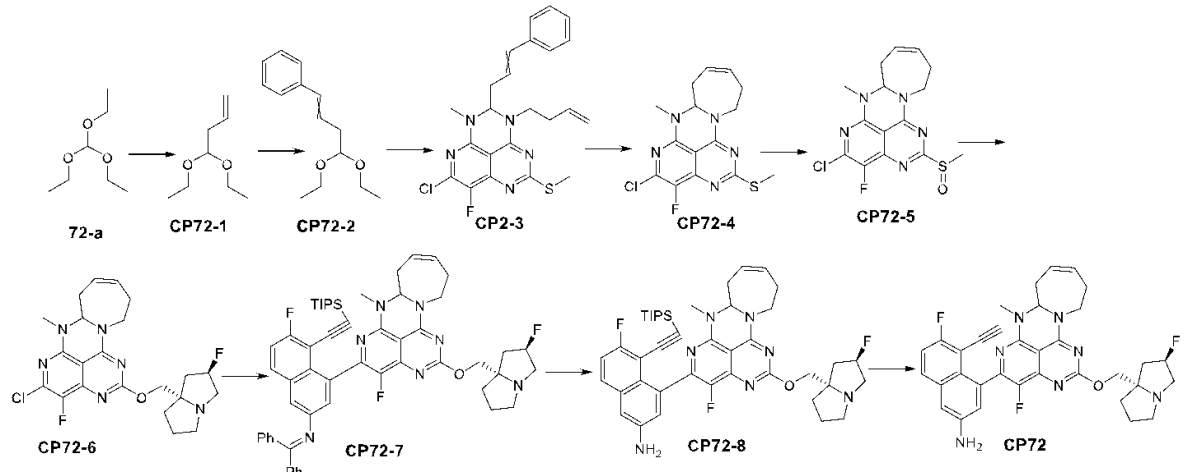



A una solución del **71-a** (1.03g) y $Et_3N$ (7.76g) en DCM (10 mL) y DMSO (20 mL) se adicionó complejo de trióxido de azufre piridina (7.36g) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas, se diluyó con DCM y se lavó con solución de tiosulfato de sodio (10%), 5% de solución de ácido cítrico y solución saturada de cloruro de sodio (80 mL). La solución resultante se secó, se filtró y se concentró para dar el **CP71-1** (1.06g).

**CP71-5** se sintetizó de una manera similar al **COMP INT15** con el **CP71-1**.

**El Compuesto 71** (CP71, *confirmado*) se sintetizó de manera similar al **CP46** con el **CP71-5**. LCMS: m/z: 598 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 73**




A una solución de cloruro de alilmagnesio (2M en THF, 15 mL) se adicionó **72-a** (1.36g) bajo nitrógeno a TA y se agitó a 80°C durante 20 horas, se extinguió con solución saturada de cloruro de amonio (60 mL) y éter dietílico (80 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de ácido acético (1%), solución saturada de $NaHCO_3$ y solución saturada de

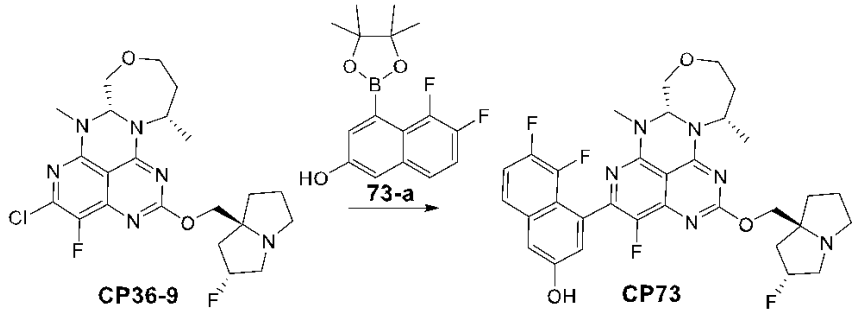
cloruro de sodio. La solución resultante se secó, se filtró y se concentró para dar el **CP72-1** (2.20g).

A una solución del **CP72-1** (0.85g), estireno (2.50g) y etóxido de titanio (1.14g) en DCE (20 mL) se adicionó catalizador de Grubbs de segunda generación (0.39g). La mezcla se purgó con nitrógeno seguido de agitación a 70°C durante 16 horas. Al completarse, la mezcla se concentró y se purificó para dar el **CP72-2** (0.61g).

A una solución del **CP72-2** (0.543g), **CP71-3** (0.282g) en DMSO (10 mL) se adicionó p-TsOH • $H_2O$ (160 mg). La mezcla se purgó con nitrógeno seguido de agitación a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con EA y agua. La capa orgánica separada se concentró y se purificó para dar el **CP72-3** (197 mg). MS: m/z: 456 $[M+H]^+$.

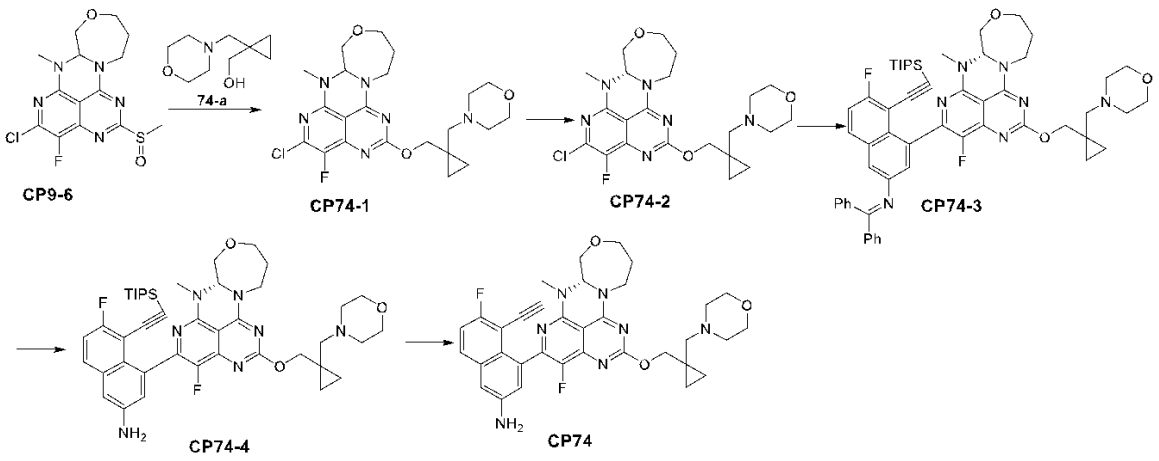
**Compuesto 72** (**CP72**, *confirmado*) se sintetizó el procedimiento del **CP71** con el **CP72-3**. LCMS: m/z: 612 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 74**



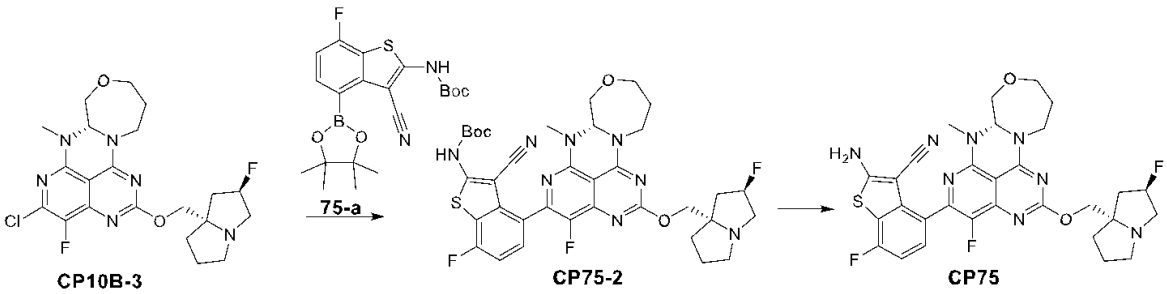

A una solución del **CP36-9** (228 mg), **73-a** (596 mg) y $Cs_2CO_3$ (482 mg) en tolueno (10 mL) y agua (2.5 mL) se adicionó cataCXium A Pd G $_3$(82 mg) y la mezcla se purgó con nitrógeno seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con EA y agua. La capa orgánica separada se concentró y se purificó para obtener el **Compuesto 73** (**CP73**, *confirmado*). MS: m/z: 625 $[M+1]^+$.

**Ejemplo 75**




**Compuesto 74** (**CP74**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP9-6** y **74-a**. MS: m/z: 628 $[M+H]^+$.

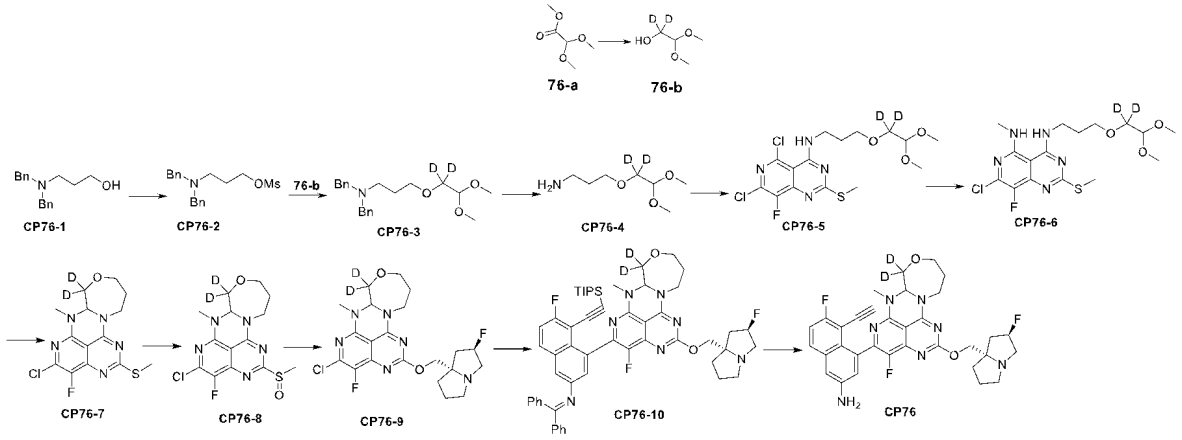
**Ejemplo 76**




A una solución del **CP10B-3** (64 mg), **75-a** (64 mg), $Cs_2CO_3$ (137 mg) en tolueno (10 mL) y agua (2.5 mL) se adicionó dicloruro de bis (difenilfosfinofenil) éter paladio (II) (10 mg). La mezcla se purgó con nitrógeno seguido de agitación a 105°C durante 16 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con EA y agua. La capa orgánica separada se concentró para dar el **CP75-2** (133 mg). MS: m/z: 723 $[M+1]^+$.

A una solución del **CP75-2** (133 mg) en DCM (5 mL) se adicionó TFA (1.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con EA y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica separada se concentró y se purificó para obtener el **Compuesto 75** (**CP75**, *confirmado*). MS: m/z: 623 $[M+H]^+$.

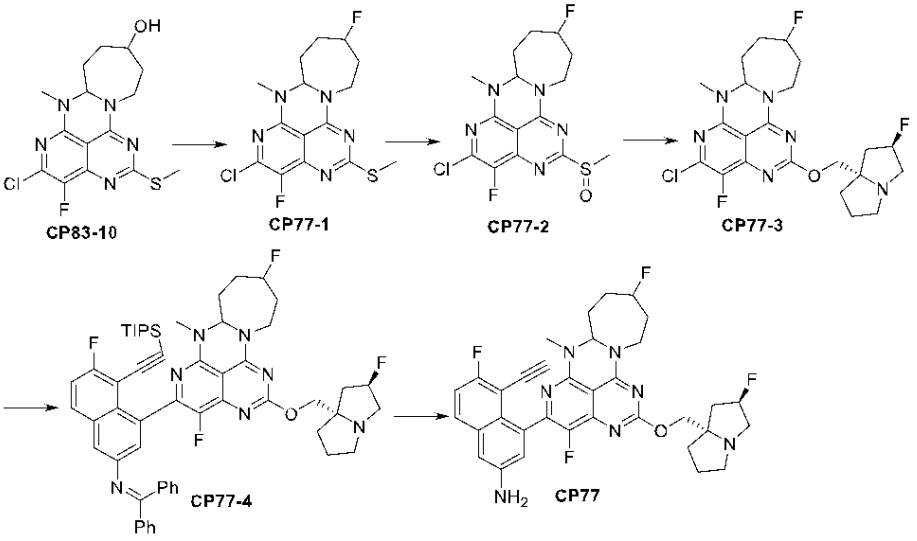
**Ejemplo 77**




A una solución a 0°C del **76-a** (5094 mg) en THF (50 mL) se adicionó deuteruro de litio y aluminio (1508 mg). La mezcla se agitó a 0°C durante 4 h, se extinguió con 1.5 mL de agua, 1.5 mL de 15% de NaOH, 4.5 mL de agua y una pequeña cantidad de $Na_2SO_4$ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el **76-b** (3285 mg). MS: m/z: 109 $[M+H]^+$.

**Compuesto 76** (**CP76**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP9** con el **CP76-b**. MS: m/z: 618 $[M+H]^+$.

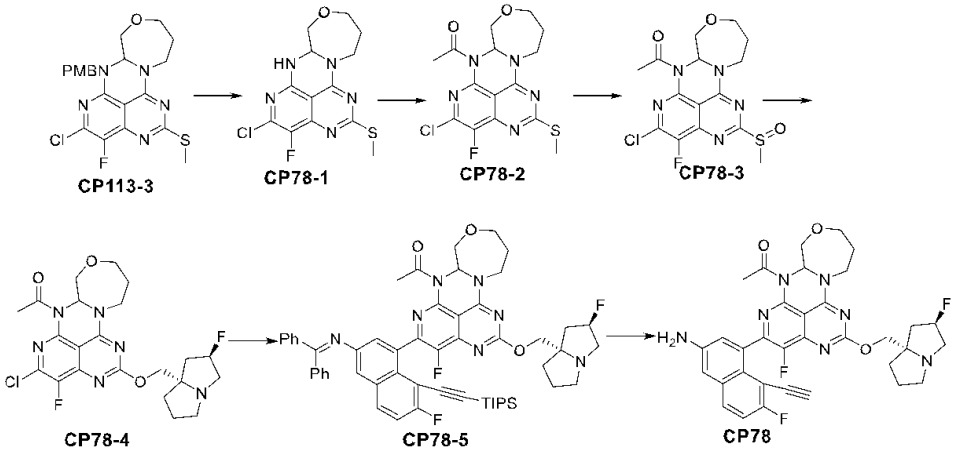
**Ejemplo 78**




A una solución a 0°C del **CP83-10** (0.698g) en DCM (5 mL) se adicionó DAST (0.493g). La mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 h, se extinguió con $NaHCO_3$ (ac.), sat, se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para dar el **CP77-1** (0.206g). MS: m/z: 372 $[M+H]^+$.

**Compuesto 77** (**CP77**, 0.0013g, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP77-1**. MS: m/z: 632 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 79**

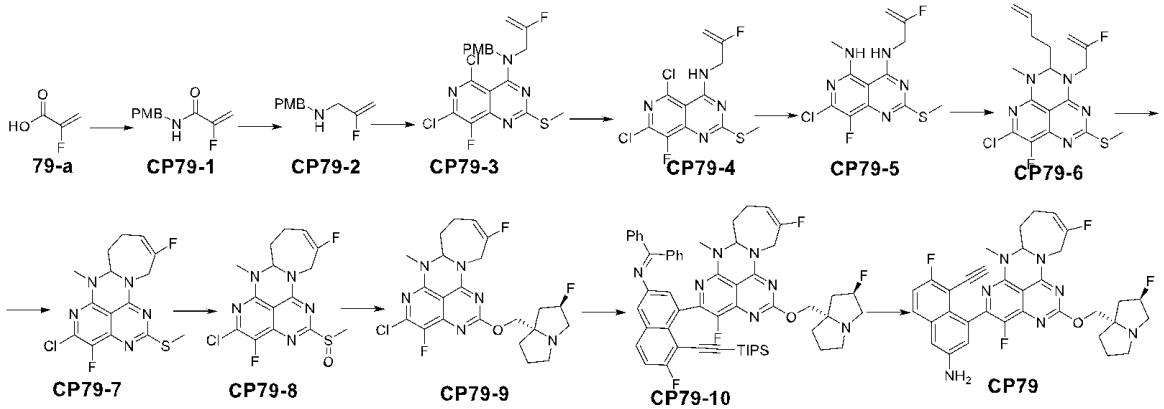



Una mezcla del **CP113-3** (1.295g) en ácido trifluoroacético (5 mL) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. La mezcla resultante se diluyó con PE y EA (10: 1) y se filtró. La torta de filtro se concentró para obtener el **CP78-1** (1024 mg). MS: m/z: 342 $[M+H]^+$.

Una mezcla del **CP78-1** (0.201g) en ácido acético (2 mL) y anhídrido acético (1 mL) se agitó a 80°C durante 3 días, se extinguió con $H_2O$, se extrajo con DCM y MeOH (10: 1) y se procesó posteriormente para dar el **CP78-2** (206 mg). MS: m/z: 384 $[M+H]^+$.

**Compuesto 78** (**CP78**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **COMP CP78-2**. MS: m/z: 644 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 80**




Una solución del **79-a** (3.58g), 4-metoxibencilamina (5.62g), DIEA (10.0170 g) y HATU (15.18g) en DCM (80 mL) se agitó durante la noche a TA. La mezcla se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para dar el **CP79-1** (1.05g). MS: m/z: 210 $[M+H]^+$.

A un THF a 0°C (10 mL) se adicionó LAH (0.308g). La mezcla se agitó a 0°C durante

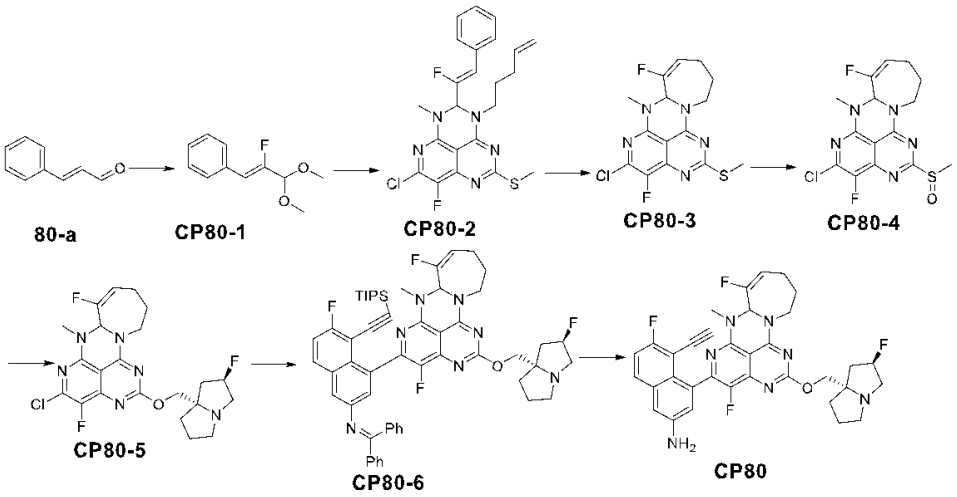
15 min, y se adicionó cloruro de aluminio (1.071 g). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, y se adicionó **CP79-1** (0.74g). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se extinguió con NaOH (ac., 0.3 mL, 15%), se extrajo con DCM, se lavó con $NH_4Cl$, se secó y se concentró para dar el **CP79-2** (0.39g). MS: m/z: 196 $[M+H]^+$.

Una solución del **COMP INT6** (0.603g) DIEA (1.4840g) y $POCl_3$ (2.6320g) en tolueno (20 mL) se agitó a 80°C durante 1 h. La reacción se concentró para dar una mezcla. A una solución a 0°C de la mezcla y DIEA (2.6320g) en DCM (5 mL) se adicionó **CP79-2** (0.39g). La mezcla se agitó a 0°C durante la noche. El residuo se concentró y se purificó para dar el **CP79-3** (238 mg). MS: m/z: 457 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP79-3** (0.218g) en TFA (3 mL) se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el **CP79-4** (0.298g). MS: m/z: 337 $[M+H]^+$.

**Compuesto 79** (CP79, *confirmado*) se sintetizó el procedimiento del **CP71** con el **CP79-4**. LCMS: m/z: 630 $[M+H]^+$.

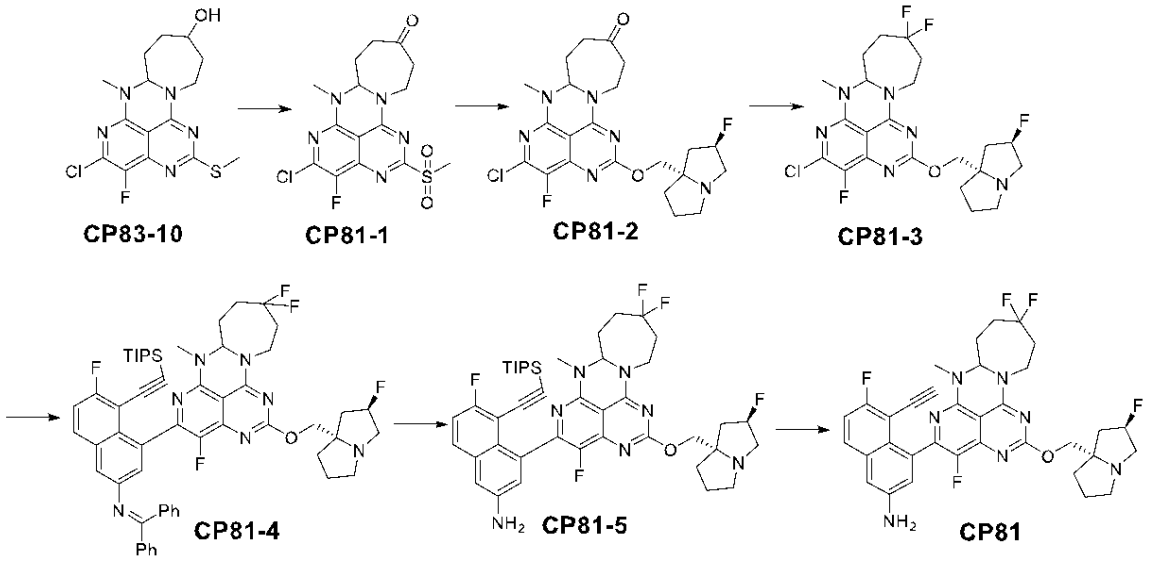
**Ejemplo 81**




A una solución a 0°C del **80-a** (5.01g) y L-prolina (3.66g) en MeCN (50 mL) y metanol (50 mL) se adicionó selectfluor (27.58g). La mezcla se agitó a 55°C durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó para dar el **CP80-1** (3.284g).

**Compuesto 80** (**CP80**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP71** con el **COMP CP80-1**. MS: m/z: 630 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 82**



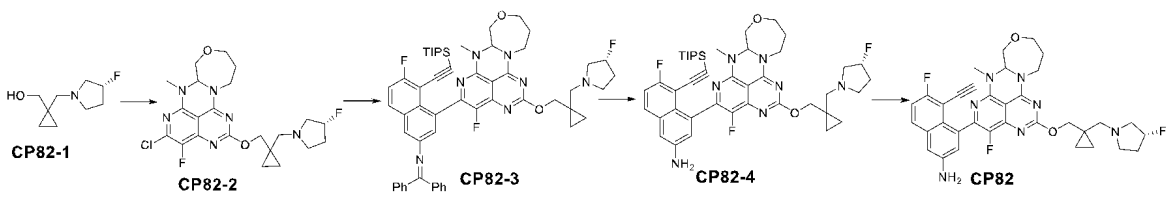

A una solución del **CP83-10** (0.1 g) en DCM (10 mL) se adicionó $NaHCO_3$ (29 mg) y periodinano de Dess-Martin (139 mg) a TA y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se diluyó con DCM (2 mL) y se adicionó m-CPBA (65 mg) a TA y se agitó durante 1 h. El residuo se diluyó con tiosulfato de sodio saturado, se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para obtener el **CP81-1** (173 mg). El producto crudo se usó en el siguiente paso directamente. MS (ESI, m/z:): 400 $[M+H]^+$.

Una solución de tamices moleculares, 4A, **CP81-1** (172 mg) y DIEA (160 mg), **COMP INT14** (109 mg) en tolueno (5 mL) se agitó a 80°C durante 16 horas bajo $N_2$. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se concentró y se purificó para obtener el **CP81-2** (65 mg). MS (ESI, m/z:): 479 $[M+H]^+$.

A una solución a 0°C del **CP81-2** (0.052g) en DCM (1 mL) se adicionó DAST (0.5 mL) por lotes durante 2 min bajo $N_2$. La mezcla se agitó a TA durante 3 h, se extinguió con $NaHCO_3$ sat., se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para obtener el **CP81-3** (10 mg). MS (ESI, m/z:): 501 $[M+H]^+$.

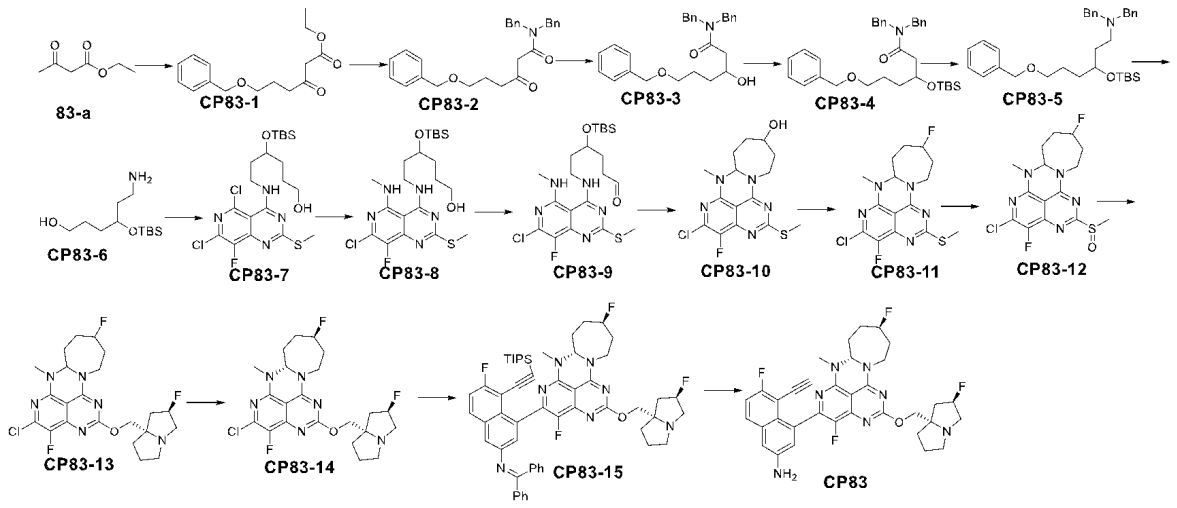
**Compuesto 81** (**CP81**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **COMP CP81-3**. MS (ESI, m/z:): 650 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 83**



**Compuesto 82** (**CP82**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **COMP CP82-1**. MS: m/z: 630 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 84**




A una solución a -20°C **de** 83-a (50.04g) en THF (400 mL) se adicionó NaH (15.54g). La mezcla se agitó a -20°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le adicionó n-BuLi (210 mL) y se agitó a -20°C durante 1h. A la mezcla de reacción se adicionó bencil 2-bromoetil éter (81.59g) en THF (100 mL). La mezcla se agitó a TA durante la noche, se extinguió con $NH_4Cl$ (ac.) sat., y agua, se extrajo con EA y procesada posteriormente para dar el **CP83-1** (92.29g). MS: m/z: 265 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP83-1** (48.77g) en dibencilamina (200 mL) se agitó a 100°C durante la noche bajo $N_2$, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para dar el **CP83-2** (76.66g). MS: m/z: 416 $[M+H]^+$.

A una solución a 0°C del **CP83-2** (76.66g) en THF (200 mL) se adicionó $NaBH_4$ (12.74g). La mezcla se agitó a TA durante 5 h, se extinguió con MeOH (20 mL) y agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para dar el **CP83-3** (47.61g). MS: m/z: 418 $[M+H]^+$.

A una solución a 0°C del **CP83-3** (41.16g) e imidazol (27.32g) en DMF (50 mL) se adicionó de TBDMSCl (45.26g). La mezcla se agitó a TA durante 2 h, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP83-4** (57.45g). MS: m/z: 532 $[M+H]^+$.

A una solución a -40°C del **CP83-4** (57.45g) en THF (400 mL) se adicionó hidruro de diisobutilaluminio (250 mL). La mezcla se agitó a -20°C~-40°C durante 3 h, se extinguió con EA (300 mL) y solución de tartrato de sodio y potasio. La mezcla se calentó a TA y se agitó

vigorosamente durante 4 h. Cuando la solución fue transparente, la solución se extrajo con EA, se procesó posteriormente para dar el **CP83-5** (8.29g). MS: m/z: 518 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP83-5** (8.29g) Pd/C (4.07g) y $Pd(OH)_2/C$ (5.34g) en IPA (200 mL) se agitó a 65°C durante la noche bajo $H_2$. La mezcla se filtró y el filtrado se recolectó y se concentró para dar el **CP83-6** (3.989g). MS: m/z: 248 $[M+H]^+$.

Una solución del **COMP INT6** (4.45g) y oxicloruro de fósforo (8 mL) y DIEA (8 mL) en tolueno (50 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La reacción se concentró para dar una mezcla. A una solución a 0°C de la mezcla y DIEA (2 mL) en DCM (10 mL) se adicionó **CP83-6** (3.53g). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y luego se purificó para dar el **CP83-7** (3.78g). MS: m/z: 509 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP83-7** (3.59g), clorhidrato de metilamina (2.62g) y DIEA (7.07g) en DMA (20 mL) se agitó a 80°C durante 3 h, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para dar el **CP83-8** (4.447g). MS: m/z: 504 $[M+H]^+$.

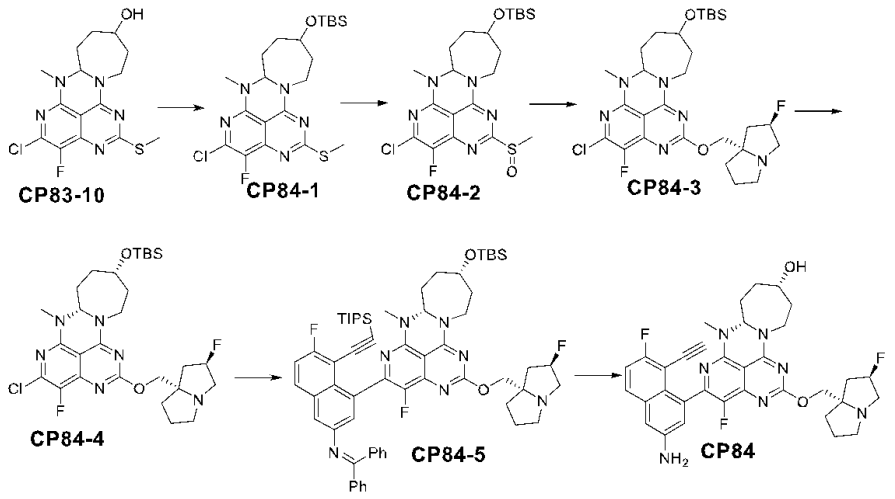
A una solución a -40°C del **CP83-8** (4.29g) y TEA (7.97g) en DCM (6 mL) y sulfóxido de metilo (12 mL) se adicionó trióxido de azufre de piridina (4.74g). La mezcla se agitó a TA durante 3 h, se extinguió con $Na_2S_2O_3$ (ac.), sat., se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para dar el **CP83-9** (2.301 g). MS: m/z: 502 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP83-9** (2.301g) y p-TsOH • $H_2O$ (0.914g) en sulfóxido de metilo (10 mL) se agitó a 80°C durante la noche y luego se purificó para dar el **CP83-10** (0.726g). MS: m/z: 370 $[M+H]^+$.

A una solución a 0°C del **CP83-10** (0.283g) en DCM (5 mL) se adicionó DAST (0.269g). La mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 h, se extinguió con $NaHCO_3$ (ac.), sat, se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para dar el **CP83-11** (0.047g). MS: m/z: 372 $[M+H]^+$.

**Compuesto 83** (**CP83**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **COMP CP83-11**. MS: m/z: 632 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 85**




A una solución a 0°C del **CP83-10** (0.101 g) e imidazol (0.140 g) se adicionó TBDMSCl (0.138 g). La mezcla se agitó a TA durante 2 h, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP84-1** (0.057g). MS: m/z: 484 $[M+H]^+$.

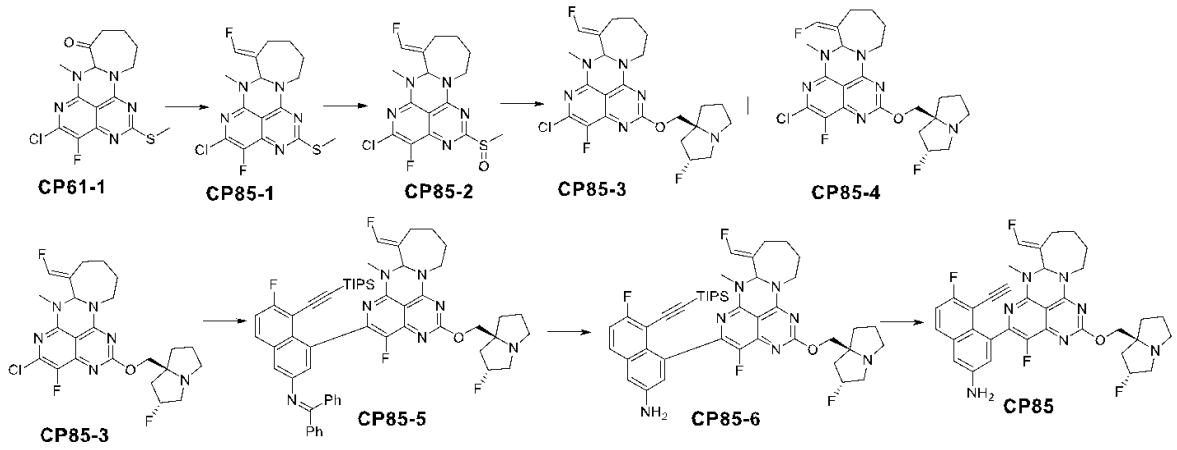
**CP84-3** se sintetizó de una manera similar al **CP46-10** con el **CP84-1**.

El racemato del **CP84-3** se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, CHIRALPAK-IG, 20mm×250mm, 5um; fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 20mL/min, 220nm. Esto dio como resultado el **CP84-4A** (el primer isómero de elución, tiempo de retención: 5.767min) y **CP**84-4 **(**el segundo isómero de elución, tiempo de retención: 7.067 min, 0.015 g). MS: m/z: 595 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP84-4** (0.015g), **COMP INT13** (0.038g), cataCXium A Pd G3 (0.020g) y $Cs_2CO_3$ (0.043g) en tolueno (5 mL) y agua (1 mL) se agitó a 100°C durante la noche bajo $N_2$. A la mezcla se adicionó agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para dar el **CP84-5** (0.026g). MS: m/z: 1065 $[M+H]^+$.

**Compuesto 84** (**CP84**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP83** con el **CP84-4**. MS: m/z: 630 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 86**



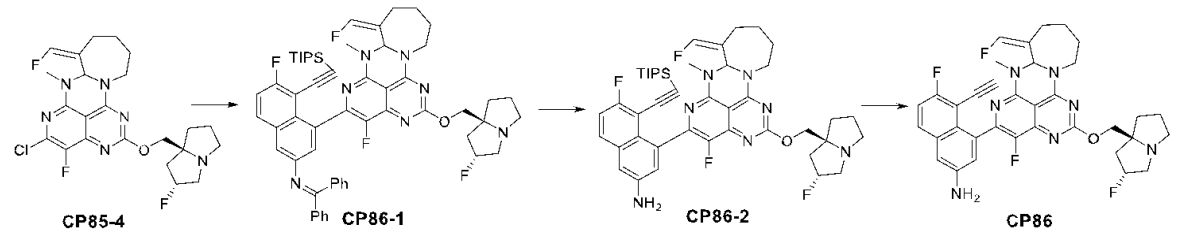

A una solución del **CP61-1** (0.508 g) en DMF (10 mL) se adicionó fluoro metil 2-piridil sulfona (0.286 g) y la mezcla resultante se agitó a -50°C bajo $N_2$. Se adicionó terc-butóxido de potasio (0.239g). La solución se agitó durante 4 h a TA. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con $NH_4Cl$ (ac.), $H_2O$ (50 mL) y NaCl saturado (ac.), y se concentró. Se adicionó 10 mL de PE y 2 mL de EA y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró para obtener el **CP85-1** (346 mg). MS: m/z: 384 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP85-1** (346 mg) en DCM (10 mL) se adicionó m-CPBA (0.367g) en porciones a 0°C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con $H_2O$, solución de $NaHCO_3$ saturado y NaCl saturado (ac.). La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el **CP85-2 (**365 mg, crudo) que se usó en el siguiente paso. MS: m/z: 400 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP85-2** (365 mg), **COMP INT14** (0.243g), DIEA (389 mg) en tolueno (15 mL) se agitó a 85°C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con EA y se lavó con $H_2O$ y NaCl saturado (ac.). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante TLC preparativa con (DCM/MeOH=15: 1) para dar el **CP85-3** (174 mg) y **CP85-4** (79 mg). MS: m/z: 495 $[M+H]^+$.

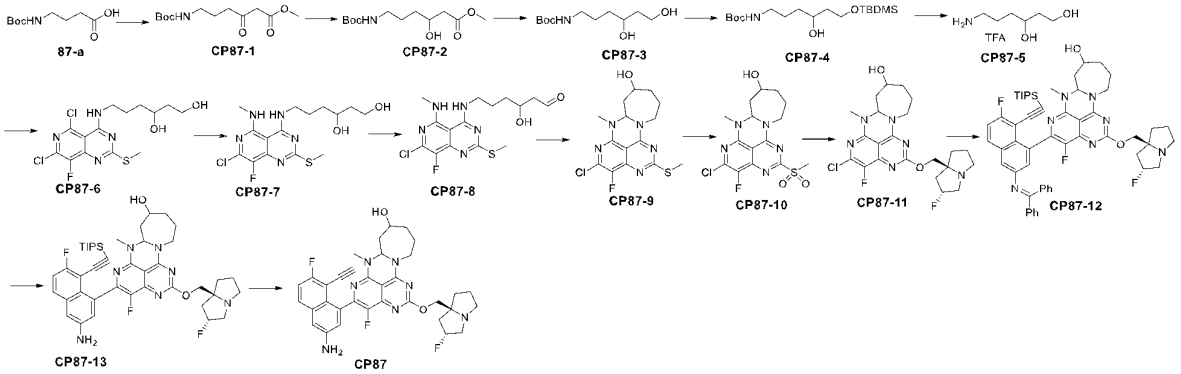
**Compuesto 85** (**CP85**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **COMP CP85-3**. LCMS: m/z: 644 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 87**



**Compuesto 86** (**CP86**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **COMP CP85-4**. MS: m/z: 644 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 88**




A una solución del **87-a** (34.11g) en DMF (350 mL) se adicionó carbonil diimidazol (39.17g) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. Se adicionó 3-metoxi-3-oxopropanoato de potasio (39.34g), cloruro de magnesio (47.90g) y TEA (51.57g) a 0°C. La solución se agitó durante 20 h a TA. La solución se filtró, se diluyó con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP87-1** (40.33g). MS: m/z: 260 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP87-1** (46.4720g) en MeOH (400 mL) se adicionó $NaBH_4$ (2.300g) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 3 h. La solución se diluyó con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP87-2** (34.04g). MS: m/z: 262 $[M+H]^+$.

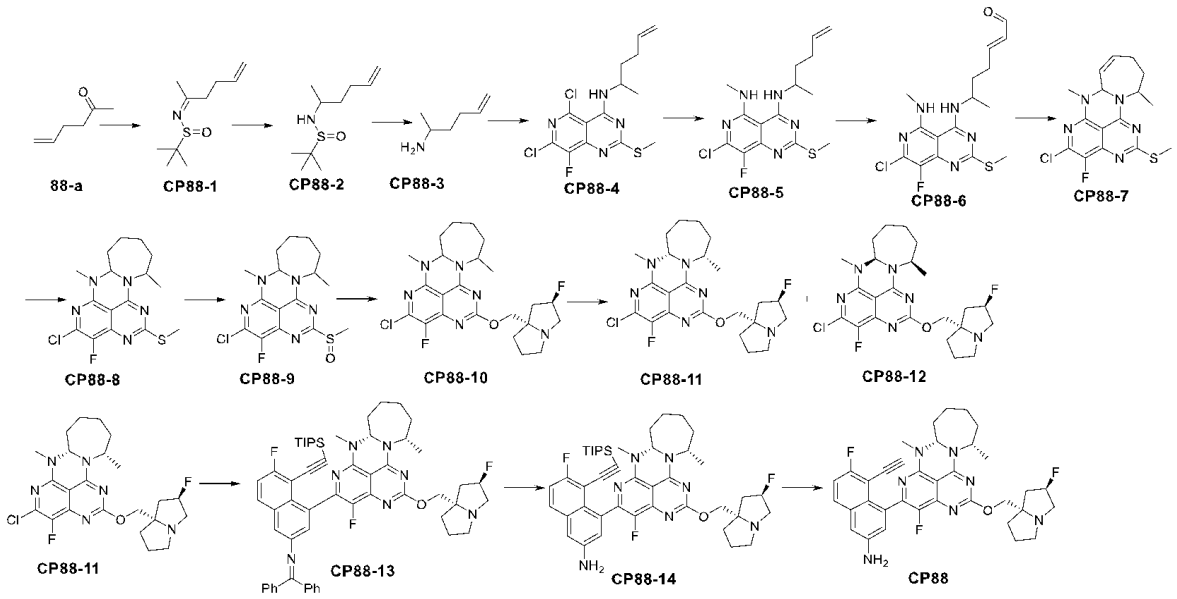
A una solución del **CP87-2** (4.11g) en THF (50 mL) se adicionó hidruro de litio y aluminio (633 mg) y la mezcla resultante se agitó 2 h a 0°C, se diluyó con THF (20 mL), se extinguió con agua (0.6 mL) y15% de solución de hidróxido de sodio y agua (1.8 mL). La solución se filtró, se concentró y se purificó para obtener el **CP87-3** (3506 mg). MS: m/z: 234 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP87-3** (11.765g) en DCM (120 mL) se adicionó TEA (7.6541g), TBDMSCl (7.6005g) y DMAP (616.061 mg) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a TA, se diluyó con DCM y se procesó posteriormente para dar el **CP87-4** (12.691g). MS: m/z: 348 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP87-4** (8.557g) en DCM (90 mL) se adicionó ácido trifluoroacético (40 mL) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h y luego se concentró para obtener el **CP87-5** (22.433g, crudo) que se usó en el siguiente paso. MS: m/z: 134 $[M+H]^+$.

**Compuesto 87** (**CP87**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP47** con el **COMP CP87-5**. MS: m/z: 630 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 89**




Una solución del **88-a** (5.01g), 2-metilpropano-2-sulfinamida (6.88g), etóxido de titanio (18.91g) en THF (150 mL) se agitó durante la noche a 65°C. La reacción se concentró para obtener el **CP88-1** (10.2 g) que se usó en el siguiente paso. MS: m/z: 202 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP88-1** (10.2 g) en metanol (80 mL) se adicionó $NaBH_4$ (3.773 g) en porciones a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 0.5 h a esta temperatura, se extinguió con agua y el sólido blanco se filtró. El líquido orgánico de la filtración se concentró y la solución se extrajo con EA. La capa orgánica se procesó posteriormente para obtener el **CP88-2** (4.744 g). MS: m/z: 204 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP88-2** (4.744g) en diclorometano (50 mL) se adicionó cloruro de hidrógeno (15 mL). La solución se agitó a TA durante 2 h. La reacción se concentró. El residuo se disolvió en MTBE, se concentró. Se adicionó MTBE al residuo a 0°C. Los sólidos se recolectaron por filtración para obtener el **CP88-3** (1.784 g). MS: m/z: 100 $[M+H]^+$.

**CP88-5** se sintetizó de una manera similar al **COMP INT15** con el **CP88-3**.

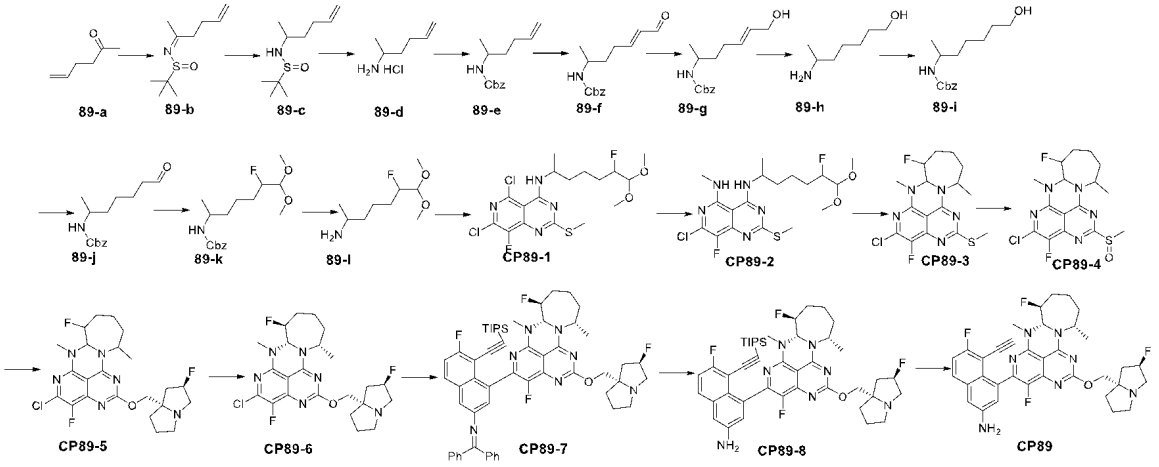
Una solución del **CP88-5** (593 mg), catalizador de segunda generación de Grubb (103 mg), 3, 3-dimetoxiprop-1-eno (461 mg) en DCM (10 mL) se agitó a 45°C durante 16 h bajo $N_2$. La mezcla se dejó enfriar a TA, se concentró y se purificó para dar el **CP88-6** (453 mg). MS: m/z: 384 $[M+H]^+$.

**CP88-10** se sintetizó de una manera similar al **CP83-10** con el **CP88-6**.

**CP88-10** se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, CHIRAL ART Cellulose-SC, 20mm×250mm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 15mL/min, 220nm. Esto dio como resultado el **CP88-11** (el segundo isómero de elución, tiempo de retención 6.053 min, 104 mg). MS: m/z: 479 $[M+H]^+$.

**Compuesto 88** (**CP88**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **COMP CP88-11**. MS: m/z: 628 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 90**




**CP89-d** se sintetizó de una manera similar al **CP88-3** con el **89-a**.

Cbz-Cl (3.545g) se dejó caer en una solución de **89-d** (2.327g) y TEA (4.456g) en DCM (50 mL) a 0°C. La solución se agitó a TA durante 16 h bajo $N_2$. La mezcla se diluyó con solución de NaCl y se extrajo con EA. La capa orgánica se procesó posteriormente para dar el **89-e** (2.975 g). MS: m/z: 234 $[M+H]^+$.

**CP88-f** se sintetizó de una manera similar al **CP88-6** con el **CP89-e**.

Se dejó caer $NaBH_4$ (0.743g) en una solución de **89-f** (3.364g) en metanol (150 mL) a 0°C. La solución se agitó a TA durante 3 h bajo $N_2$, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para dar el **89-g**g (3.14g). MS: m/z: 264 $[M+H]^+$.

Una solución del **89-g** (3.14g) y Pd/C (604 mg) en THF (80 mL) se agitó a TA durante 15 h bajo $H_2$. La mezcla se preparó directamente para dar el **89-h** (1.565 g). MS: m/z: 132 $[M+H]^+$.

Cbz-Cl (2.569g) se dejó caer en una solución de **89-h** (1.565g) y TEA (1.906g) en THF (50 mL) a 0°C. La solución se agitó a TA durante 15 h bajo $N_2$. La solución se filtró y el filtrado se diluyó con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **89-i** (1.37g). MS: m/z: 266 $[M+H]^+$.

Una solución del **89-i** (1.37g) y Pd/C (1.63g) en DCM (50 mL) se agitó a TA durante 5 h bajo $N_2$. La solución se filtró y el filtrado se concentró y se purificó para dar el **89-j** (893 mg). MS: m/z: 264 $[M+H]^+$.

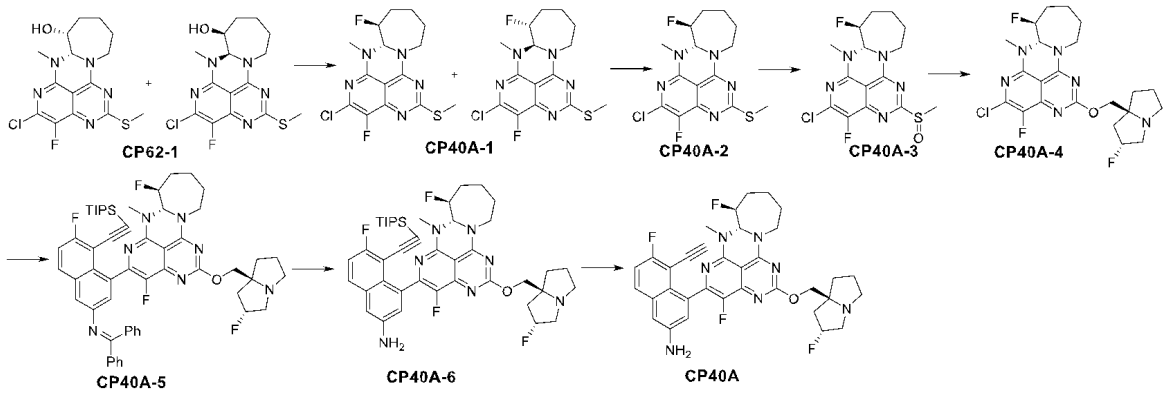
Una solución del **89-j** (893 mg) y 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano bis (tetrafluoroborato)(2.541g), L-prolina (85 mg) en ACN (15 mL) y metanol (15 mL) se agitó a 65°C durante 16 h bajo $N_2$. La mezcla se concentró y se purificó para dar el **89-k** (1.016 g).

MS: m/z: 328 $[M+H]^+$.

Una solución del **89-k** (1.016g) y Pd/C (0.338g) en THF (30 mL) se agitó a TA durante 2 h bajo $H_2$. La mezcla fue directamente para dar el **89-l** (599.744 mg). MS: m/z: 194 $[M+H]^+$.

**Compuesto 89** (**CP89**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP89-l**. MS: m/z: 646 $[M+1]^+$.

**Ejemplo 91**

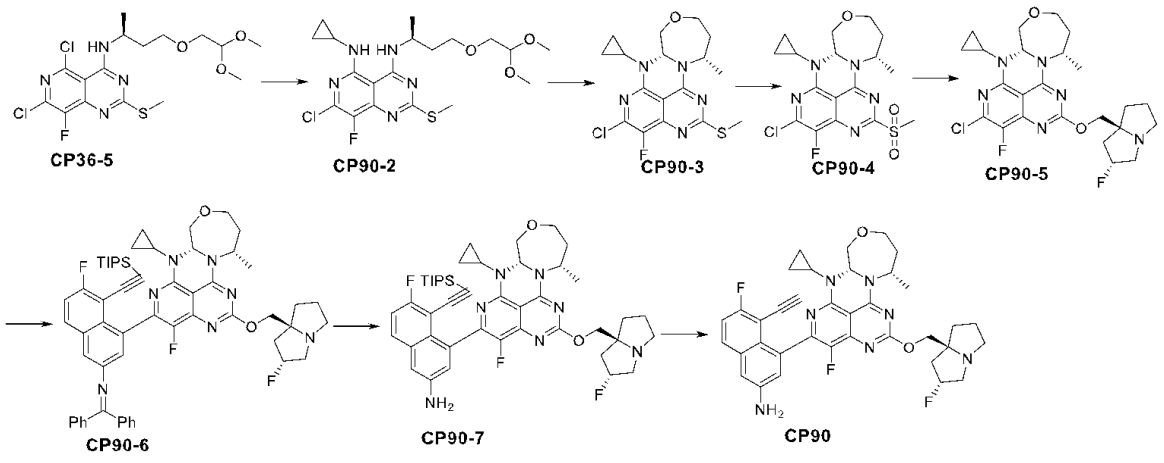



A una solución del **CP62-1** (2.64g) en THF (200 mL) y DCM (100 mL) se adicionó DAST (1.69g) gota a gota a 0°C bajo $N_2$ y se agitó durante 2 h a TA, se extinguió con solución saturada de $NaHCO_3$ (100 mL), se extrajo con DCM (300 mL), se secó, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice con (PE/EA=5/1) para obtener el **CP40A-1** (2.23g).

**CP40A-1** se separó mediante HPLC quiral con las condiciones: CHIRALPAK-IG, 20mm×250mm, 5um; fase móvil, Hex (0.1% de DEA) /EtOH (70: 30); Velocidad de flujo: 20 mL/min para obtener el **CP40A-2** (el primer isómero de elución, tiempo de retención: 6.3min. 0.58g). MS: m/z: 372 $[M+H]^+$.

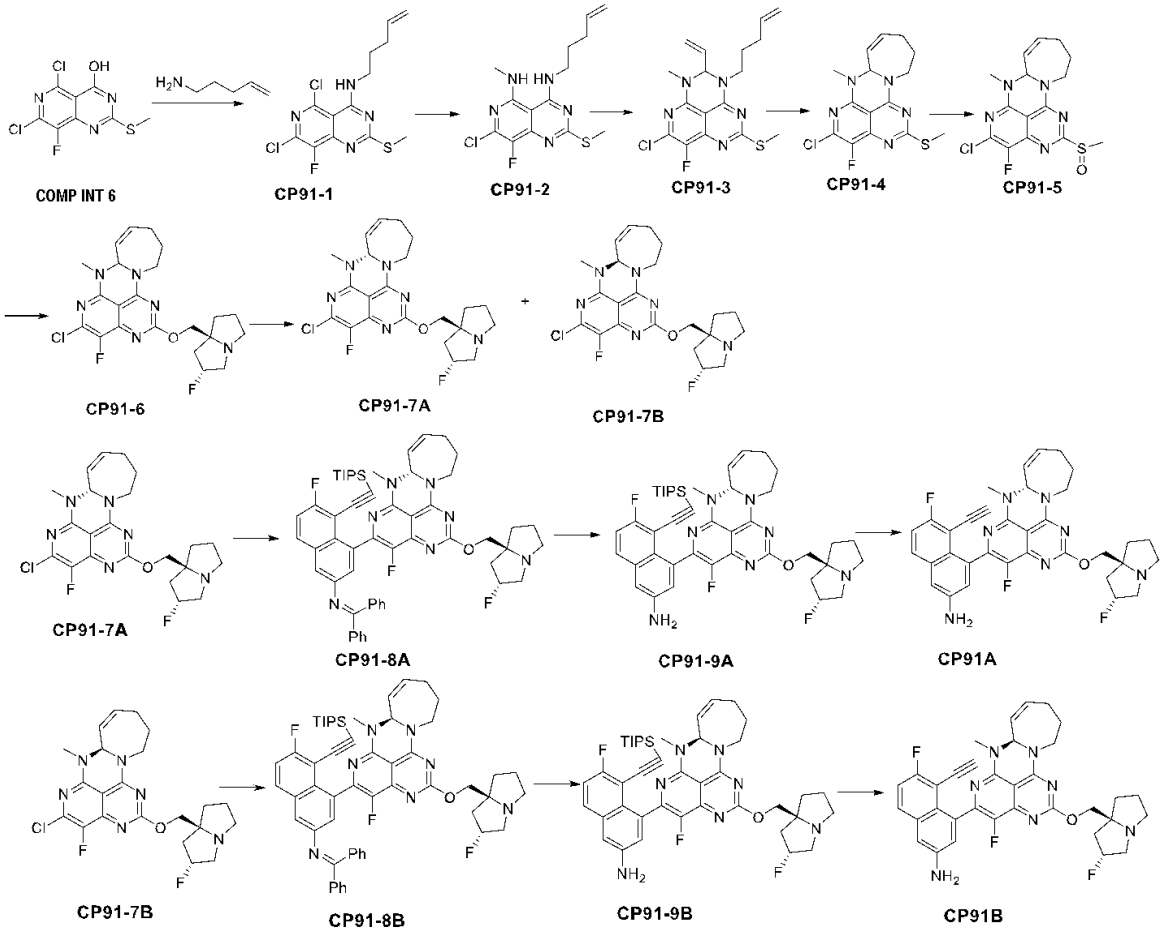
**Compuesto 40A** (**CP40A**, *confirmado*) se sintetizó el procedimiento del **CP46** con el **CP40A-2** y purificado con la condición: HPLC Prep (YMC-Triart C18-S12nm, 50mm×250mm, 7um, A: 0.05% de $NH_3.H_2O$ en agua, B: $CH_3CN$, Gradiente: 35% de B a 77% de B en 36 min a una velocidad de flujo de 70 mL/min, 224 nm). LCMS: m/z: 632 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 92**




**Compuesto 90** (**CP90**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46**. MS: m/z: 656 $[M+1]^+$.

**Ejemplo 93**



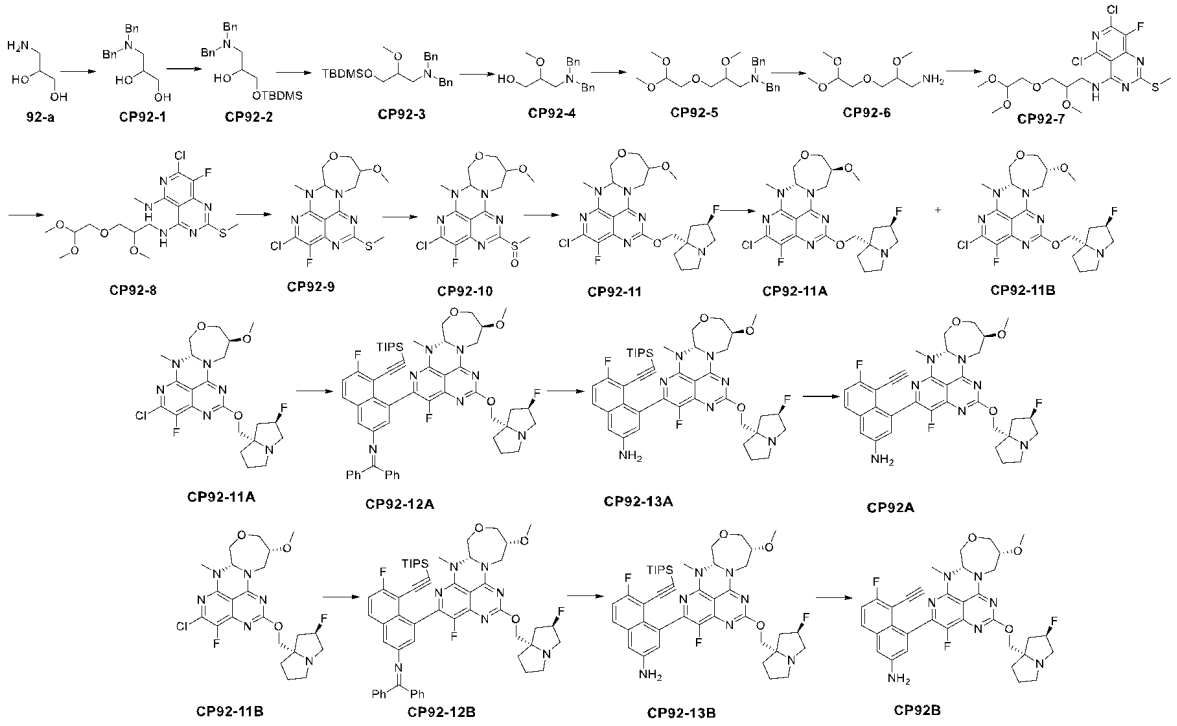

**CP91-6** se sintetizó de una manera similar al **CP71-6**.

**CP91-6** se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, CHIRAL ART Cellulose-SC, 20 mm×250 mm, 5um; fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 15mL/min, 220nm. Esto dio como resultado el **CP91-7A** (41mg, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 6.903min) y **CP91-7B** (50mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 7.681min). MS: m/z: 463 $[M+1]^+$.

**Compuesto 91A** (CP91A, 26 mg, *confirmado*) se sintetizó mediante el procedimiento similar de la síntesis del **CP46** con el **CP91-7A**. MS: m/z: 612 $[M+1]^+$.

**Compuesto 91B** (CP91B, 38 mg, *confirmado*) se sintetizó mediante el procedimiento similar de la síntesis del **CP46** con el **CP91-7B**. MS: m/z: 612 $[M+1]^+$.

**Ejemplo 94**




Se dejó caer bromuro de bencilo (57.81g) en una solución de **92-a** (9.9 g), $K_2CO_3$ (47.17g) en etanol (300 mL) a 100°C. La solución se agitó a 100°C durante 15 h bajo $N_2$. La mezcla se concentró, se diluyó con solución de $NaHCO_3$, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para dar el **CP92-1** (20.61g). MS: m/z: 272 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP92-1** (20.61g), DMAP (9.79g), TEA (12.12g) y TBDMSCl (13.82g) en DCM (200 mL) se agitó a TA durante 20 h. La solución se diluyó con solución de $NaHCO_3$ y se procesó posteriormente para dar el **CP92-2** (23.24g). MS: m/z: 386 $[M+H]^+$.

Se adicionó NaH (642 mg) a una solución del **CP92-2** (4.15g) en THF (50 mL) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 10 min bajo $N_2$. Se dejó caer yoduro de metilo (3.27g) en la

mezcla. La solución se agitó a TA durante 16 h bajo $N_2$, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para dar el **CP92-3** (4.286g). MS: m/z: 400 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP92-3** (4.286g), CsF (6.240g) en DMF (40 mL) se agitó a 35°C durante 16h. La solución se diluyó con EA, se lavó con solución de NaCl y se procesó posteriormente para dar el **CP92-4** (2.518g). MS: m/z: 286 $[M+H]^+$.

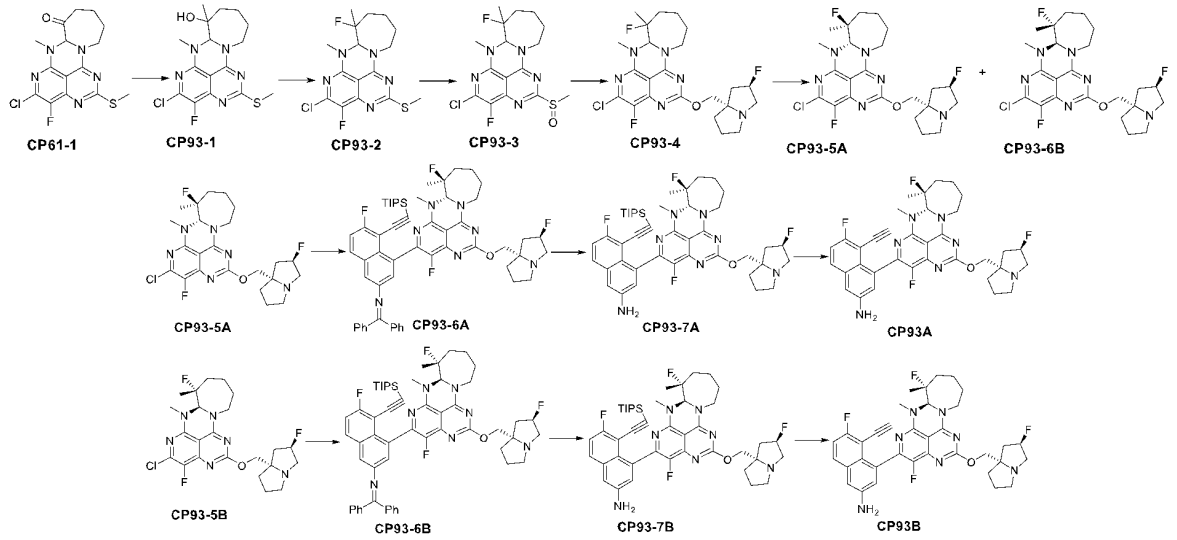
**CP92-11** se sintetizó de una manera similar al **CP46-10** con el **CP92-4**.

**CP92-11** se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, CHIRAL ART Cellulose-SC, 20mm×250mm, 5um; fase móvil (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 15mL/min, 220nm. Esto dio como resultado el **CP92-12A** (58mg, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 6.797min) y **CP92-12B** (26mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 8.2min). MS: m/z: 497 $[M+1]^+$.

**Compuesto 92A** (**CP92A**, 36.8mg, supuesto) se sintetizó mediante el procedimiento similar de la síntesis del **CP46** con el **CP92-12A**. MS: m/z: 646 $[M+1]^+$.

**Compuesto 92B** (**CP92B**, supuesto) se sintetizó mediante el procedimiento similar de la síntesis del **CP46** con el **CP92-12B**. MS: m/z: 646 $[M+1]^+$.

**Ejemplo 95**




Se dejó caer bromuro de metilmagnesio (8.5 mL) en una solución del **CP61-1** (1.58g) en THF (150 mL) a 0°C. La solución se agitó a 45°C durante 36 h bajo $N_2$, se extinguió con solución de $NH_4Cl$, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para dar el **CP93-1** (674 mg). MS: m/z: 384 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP93-1** (674 mg), DAST (0.99g) en DCM (10 mL) se agitó a 45°C durante 3 h bajo $N_2$. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con solución de $NaHCO_3$ y se procesó posteriormente para dar el **CP93-2** (276 mg). MS: m/z: 386 $[M+H]^+$.

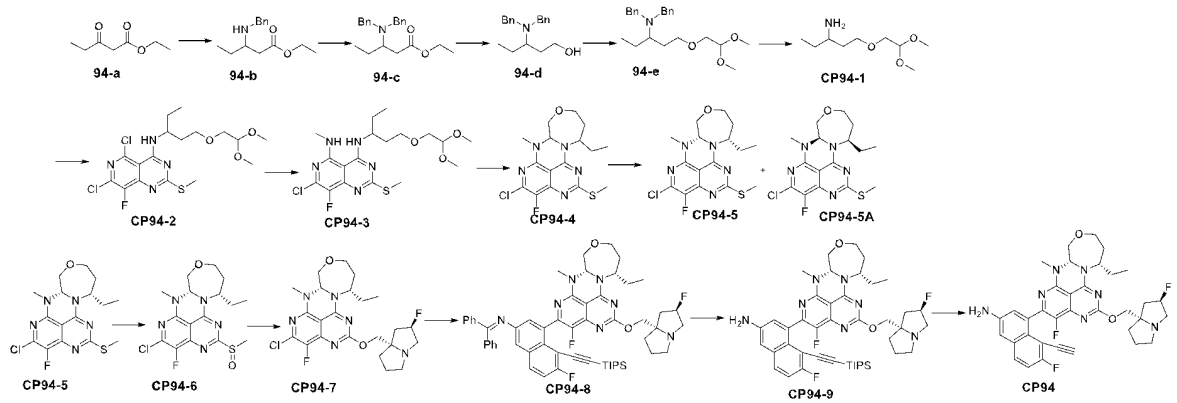
**CP93-4** se sintetizó de una manera similar al **CP46-10** con el **CP93-2**.

**CP93-4** se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: CHIRAL ART Cellulose-SC, 20mm×250mm, 5um; fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /IPA (50: 50); Velocidad de flujo: 15mL/min, 220nm. Esto dio como resultado el **CP93-5A** (50mg, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 4.933min) y **CP93-5B** (49mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 7.847min). MS: m/z: 497 $[M+1]^+$.

**Compuesto 93A** (CP93A, 32.4mg, *confirmado*) se sintetizó mediante el procedimiento similar de la síntesis del **CP46** con el **CP93-5A**. MS: m/z: 646 $[M+1]^+$.

**Compuesto 93B** (CP93B, 32.7mg, *confirmado*) se sintetizó mediante el procedimiento similar de la síntesis del **CP46** con el **CP93-5B**. MS: m/z: 646 $[M+1]^+$.

**Ejemplo 96**




A una solución del **94-a** (10.09g) en DCE (150 mL), bencilamina (22.87g), trietilamina (28.76g) se adicionó tetracloruro de titanio (55.12g) en DCM (50 mL) y la mezcla resultante se agitó a 0°C y se agitó a TA durante 5 h. Se adicionó cianoborohidruro de sodio (6.78g) en MeOH (15 mL) a 0°C. La solución se agitó durante 16 h a TA. La mezcla se ajustó a pH 8 con $NaHCO_3$ (ac.). La mezcla se diluyó con EA y se procesó posteriormente para obtener el **94-b** (4.86g). MS: m/z: 236 $[M+H]^+$.

A una solución del **94-b** (4.50g) en ACN (10 mL) se adicionó $K_2CO_3$ (7.95g), TBAI (0.85g) y BnBr (6.69g) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La solución se filtró y se diluyó con EA. La mezcla se concentró y se purificó para obtener el **94-c** (4.86g). MS: m/z: 326 $[M+H]^+$.

A una solución del **94-c** (4.95g) en THF (50 mL) se adicionó LAH (1.22g) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con $Na_2SO_4 \bullet 10H_2O$. La solución se filtró y se diluyó con EA. La mezcla se concentró y se purificó para dar el **94-d** (4.48g). MS: m/z: 284 $[M+H]^+$.

A una solución del **94-d** (4.48g) en THF (50 mL) se adicionó NaH (1.61g), DMAP

(0.10g) y TBAI (0.35g) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 5 h a 70°C, se diluyó con EA y se procesó posteriormente para dar el **94-e** (5.01g). MS: m/z: 372 $[M+H]^+$.

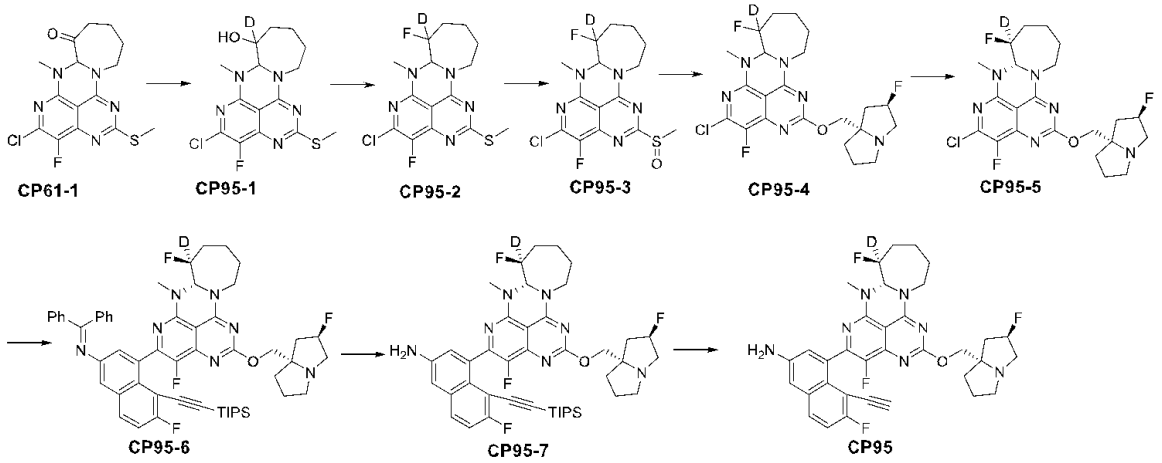
A una solución del **94-e** (2.06g) en metanol (20 mL) se adicionó $Pd(OH)_2/C$ (0.44g) y Pd/C (0.43g) en $H_2$. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas, se filtró y el filtrado se concentró para obtener el **CP94-1** (0.97g, crudo). MS: m/z: 192 $[M+H]^+$.

**CP94-4** se sintetizó de una manera similar al **CP46-8** con el **CP94-1**.

**CP94-4** se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, CHIRALART Cellulose-SC, 20mm×250mm, 5um; fase móvil, (Hex : DCM=3:1)(0.1% de DEA) /IPA (50: 50); Velocidad de flujo: 17mL/min, 220nm). Esto dio como resultado el **CP94-5A** (el primer isómero de elución, T|iempo de retención 4.728 min) y **CP94-5** (el segundo isómero de elución, Tiempo de retención 10.189 min). MS: m/z: 384 $[M+H]^+$.

**Compuesto 94** (**CP94**, *confirmado*) se sintetizó el procedimiento del **CP46** con el **CP94-5**. LCMS: m/z: 644 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 97**




A una solución del **CP61-1** (2.16g) en DCM (150 mL) y THF (150 mL) se adicionó $NaBD_4$(0.75g) y la mezcla resultante se agitó 16 h a TA, se extinguió con agua, se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para obtener el **CP95-1** (1.93g, crudo). MS: m/z: 371 $[M+H]^+$.

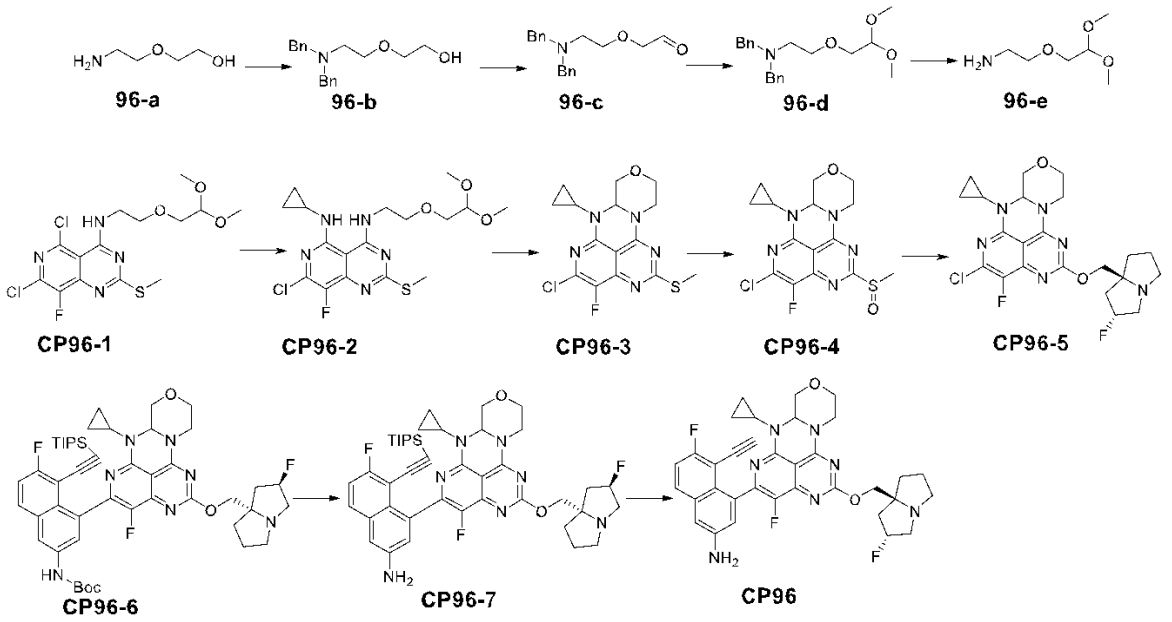
**CP95-4** se sintetizó de una manera similar al **CP40A-4** con el **CP95-1**.

**CP95-4** se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: CHIRAL ART Cellulose-SC, 20mm×250mm, 5um; fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /IPA (50: 50); Velocidad de flujo: 15mL/min. **CP95-5** (el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 7.580min).

**Compuesto 95** (**CP95**, *confirmado*) se sintetizó el procedimiento del **CP93**. LCMS:

m/z: 633 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 98**




Una solución del **96-a** (5.07g), bromuro de bencilo (20.93g), $K_2CO_3$ (16.70g) y TBAI (10.5g) en MeCN (100 mL) se agitó a TA durante la noche. La solución de reacción se filtró, se lavó con EA, se concentró y se purificó para dar el **96-b** (1.38g). MS: m/z: 286 $[M+H]^+$.

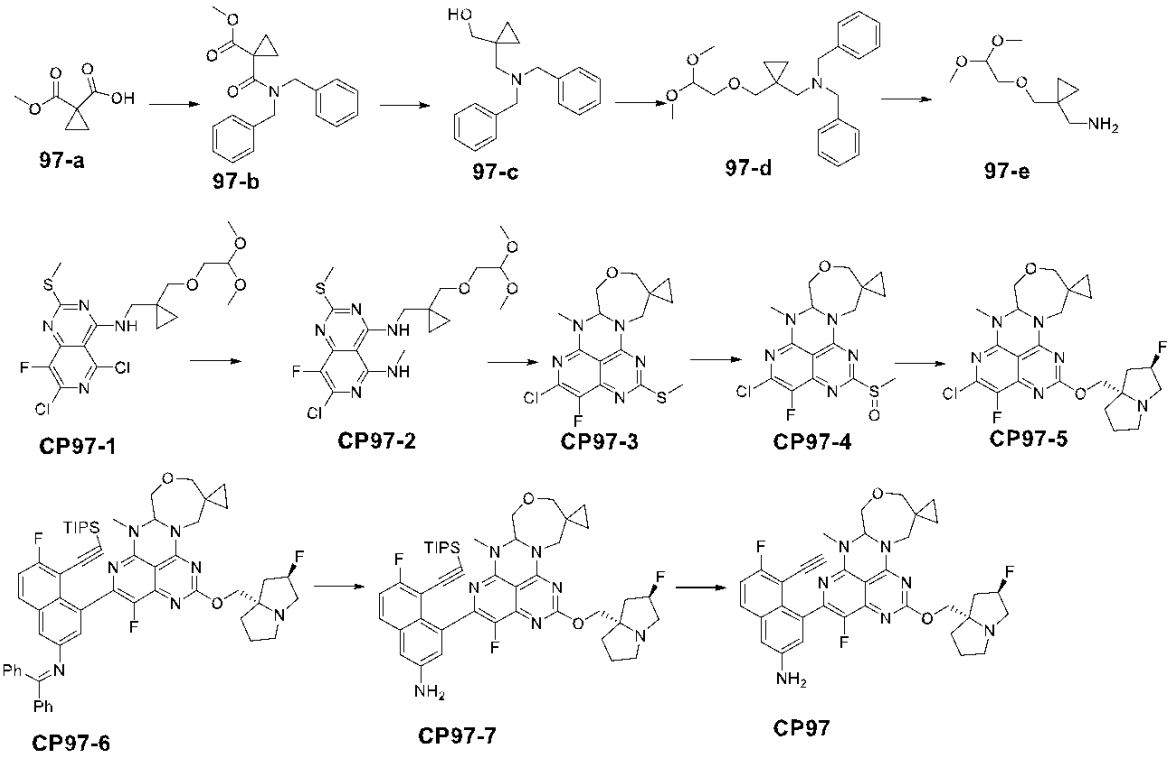
A una solución del **96-b** (6.32g) y DCM (25 mL) en DMSO (50 mL) se adicionó trietilamina (19.06g) y trióxido de azufre de piridina (14.23g) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 3 h, se extinguió con $Na_2S_2O_3$, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para dar el **96-c** (2.78g). MS: m/z: 284 $[M+H]^+$.

Una solución del **96-c** (3.85g), p-TsOH • $H_2O$ (2.65g) y ortoformiato de metilo (4.36g) en tolueno (40 mL) se agitó a 100°C durante 16 horas bajo $N_2$. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con EA y se procesó posteriormente para dar el **96-d** (2.35g). MS: m/z: 330 $[M+H]^+$.

A una solución del **96-d** (2.35g) en metanol (20 ml) se adicionó Pd/C (0.43g) en $H_2$. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para obtener el **96-e** (873 mg). MS: m/z: 150 $[M+H]^+$.

**Compuesto 96** (**CP96**, *confirmado*) se sintetizó el procedimiento del **CP46** con el **CP96-e**. LCMS: m/z: 628 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 99**

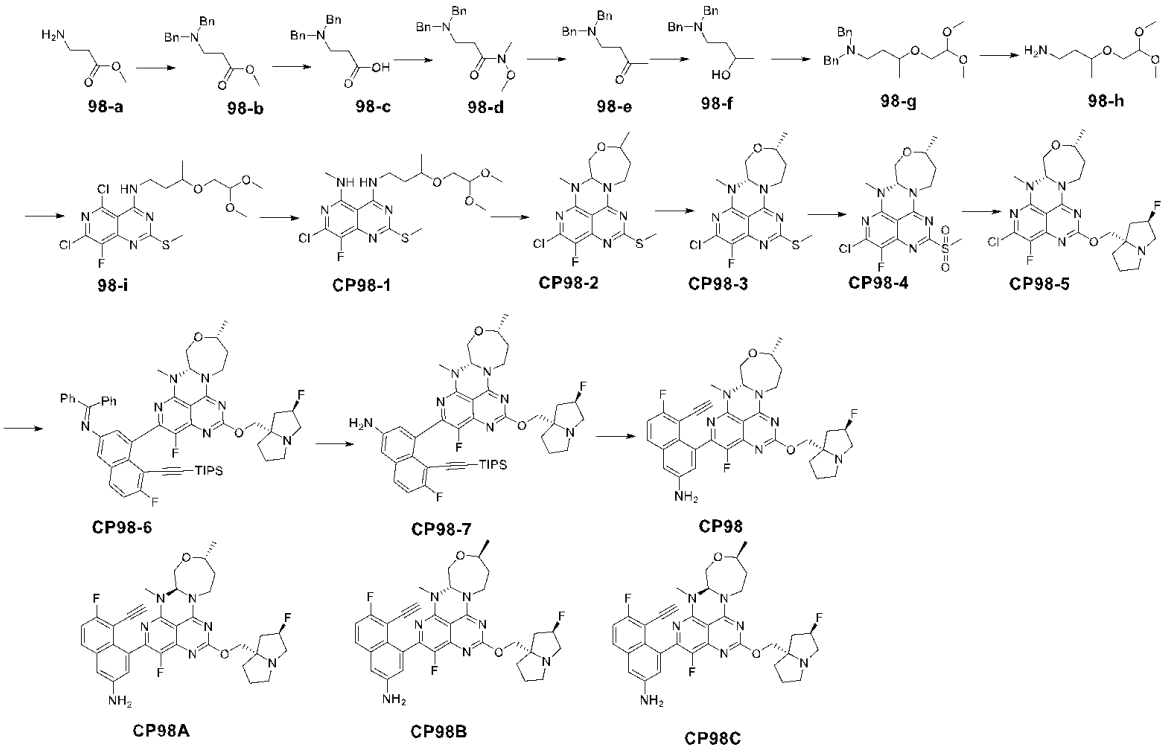



Una solución del **97-a** (10.12g), dibencilamina (13.72g), DMAP (1.82g) y EDCI (23.62g) en DCM (200 mL) se agitó a TA durante la noche, se extinguió con $NH_4Cl$, se extrajo con DCM, se concentró y se purificó para dar el **97-b** (14.09g). MS: m/z: 324 $[M+H]^+$.

Una solución del **97-b** (14.09g), $BH_3$/THF (120 mL) en THF (80 mL) se agitó a 60°C durante 16 horas bajo $N_2$. A la mezcla de reacción se adicionó MeOH (120 mL), se agitó a 60°C durante 30 min y se concentró. A la mezcla se adicionó THF (80 mL) y LAH (1.29g) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se extinguió con $Na_2SO_4$ decahidratado y se procesó posteriormente para dar el **97-c** (9.44g). MS: m/z: 282 $[M+H]^+$.

**Compuesto 97** (**CP97**, *confirmado*) se sintetizó el procedimiento del **CP46** con el **97-c**. LCMS: m/z: 642 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 100**




Una solución de clorhidrato del **98-a** (10.32g), TBAI (1.41g), $K_2CO_3$ (33.18g) y BrBn (32.05g) en MeCN (100 mL) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó para obtener el **98-b** (17.2g). MS: m/z: 284 $[M+H]^+$.

A una solución del **98-b** (17.2g) en MeOH (40 mL) y $H_2O$ (40 mL) se adicionó NaOH (3.23g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, se ajustó a pH~3, se concentró, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **98-c** (12.3 g). MS: m/z: 270 $[M+H]^+$.

A una solución del **98-c** (12.3 g) en DMF (50 mL) se adicionó clorhidrato de N, O-dimetilhidroxilamina (5.96g), HATU (20.85g) y DIPEA (20.54g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Al completarse, se adicionó agua y la capa acuosa se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **98-d** (13.95g). MS: m/z: 313 $[M+H]^+$.

A una solución del **98-d** (13.95g) en THF (150 mL) se adicionó MeMgBr (24.5 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 8 h, se extinguió con, se adicionó $NH_4Cl$ ac., y $H_2O$. La mezcla resultante se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para obtener el **98-e** (5.8 g). MS: m/z: 268 $[M+H]^+$.

A una solución del **98-e** (5.8 g) en MeOH (50 mL) se adicionó $NaBH_4$ (1.24g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, se concentró, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente obtener el **98-f** (5.75g). MS: m/z: 270 $[M+H]^+$.

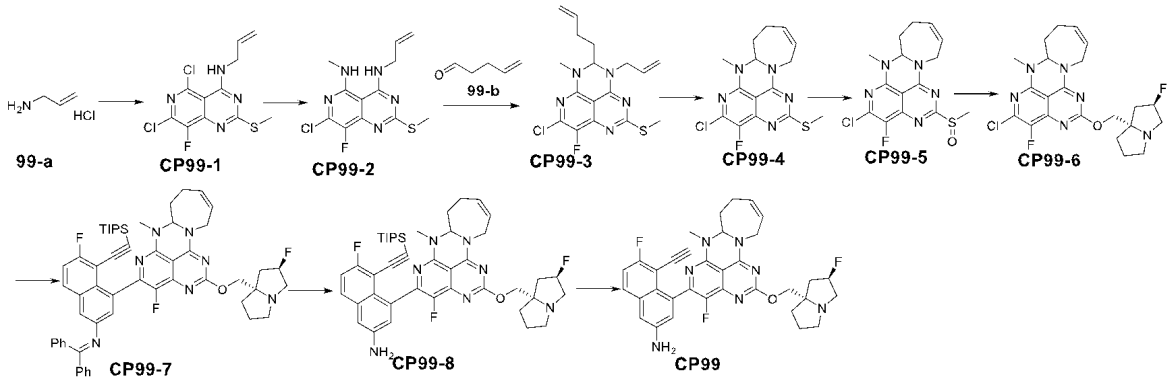
**CP98-2** se sintetizó el procedimiento del **CP46-8** con el **CP98-f**.

**CP98-2** (3.12g) se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, CHIRAL ART Cellulose-SC, 20mm×250mm, 5um; fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 15mL/min. **CP98-3** (240 mg, el tercer isómero eluyente, Tiempo de retención: 9.080 min) se obtuvo.

**Compuesto 98** (**CP98**) se sintetizó el procedimiento del **CP46** con el **CP98-3**.

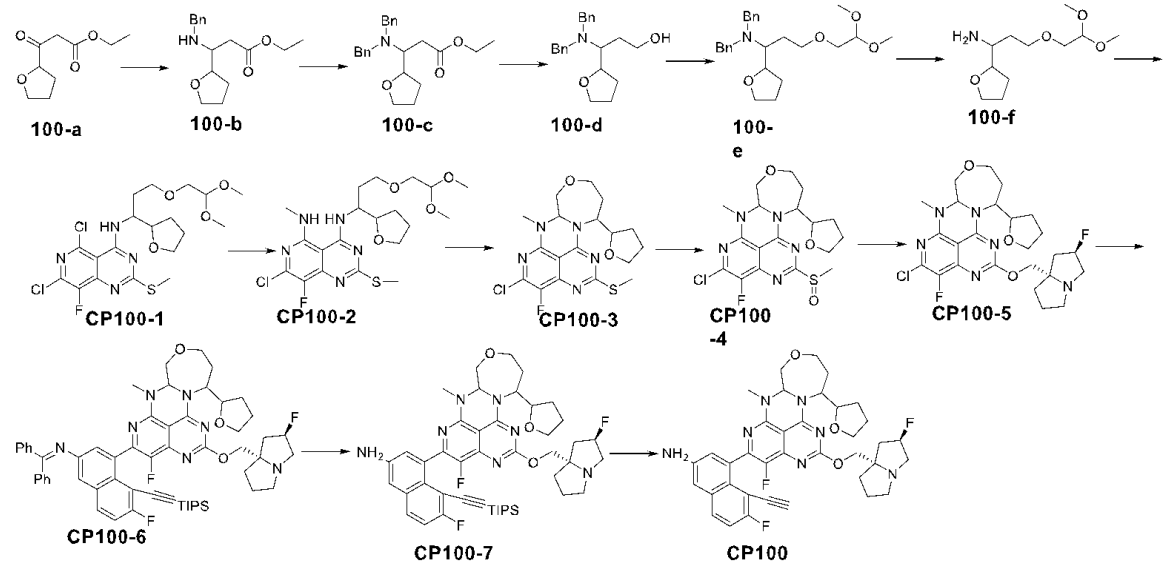
Compuesto 98A (CP98A), Compuesto 98B (CP98B), Compuesto 98C (CP98C) se sintetizaron en un método similar. LCMS: m/z: 630 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 101**



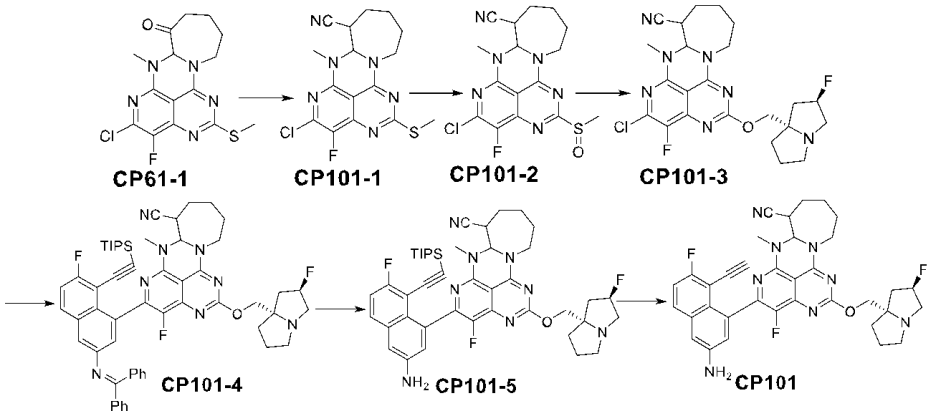

**Compuesto 99** (**CP99**, *confirmado*) se sintetizó el procedimiento similar del **CP71**. LCMS: m/z: 612 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 102**




**Compuesto 100** (**CP100**, *confirmado*) se sintetizaron los procedimientos similares de síntesis del **CP94** con el **CP100-d**. LCMS: m/z: 686 $[M+H]^+$.

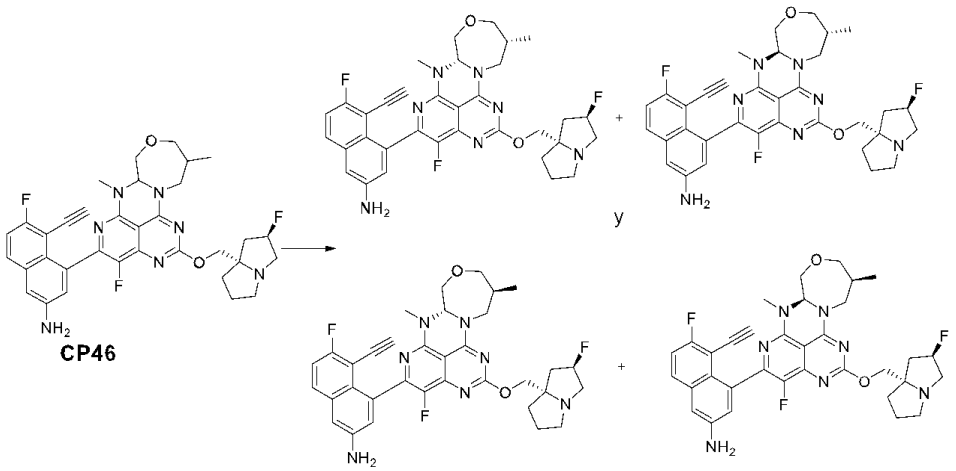
**Ejemplo 103**




A una solución del **CP61-1** (1.139g) e isocianuro de tosilmetilo (0.876g) en dioxano (40 mL) se adicionó terc-butóxido de potasio (0.415g) a 0°C. La mezcla se agitó a 50°C durante 0.5 h, y se agitó a TA durante 16 h. La reacción se diluyó con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP101-1** (587 mg). MS: m/z: 379 $[M+H]^+$.

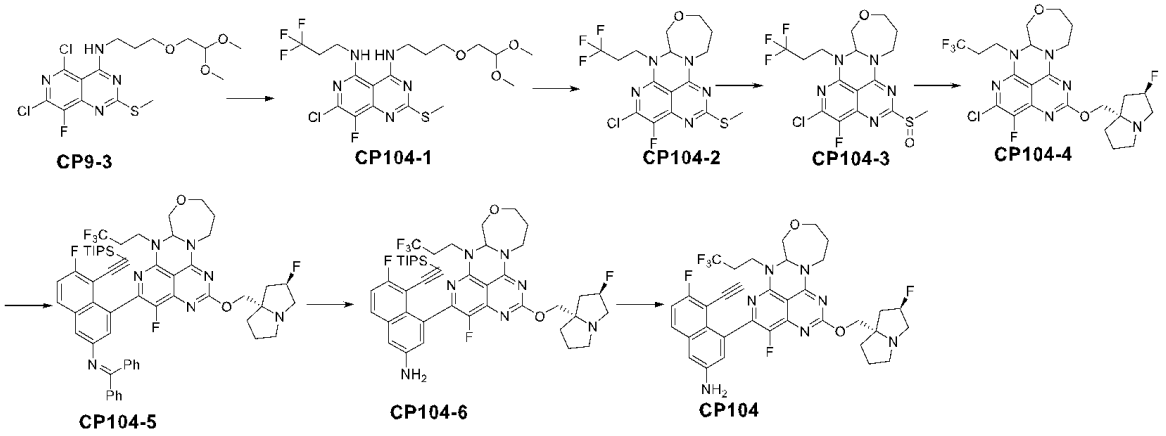
**Compuesto 101** (**CP101**, *confirmado*) se sintetizó el procedimiento similar de preparación del **CP46** con el **CP101-1**. LCMS: m/z: 639 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 104**




**CP46** se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SA (2cm×25cm, 5um); fase móvil, Hex (0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 20mL/min. Esto dio como resultado el **Compuesto 102** (**CP102**, 17.5mg, el primer isómero de elución, tiempo de retención 7.034min) y **Compuesto 103** (**CP103**, 5.7mg, el segundo isómero de elución, tiempo de retención 10.862min). MS: m/z: 630 $[M+H]^+$.

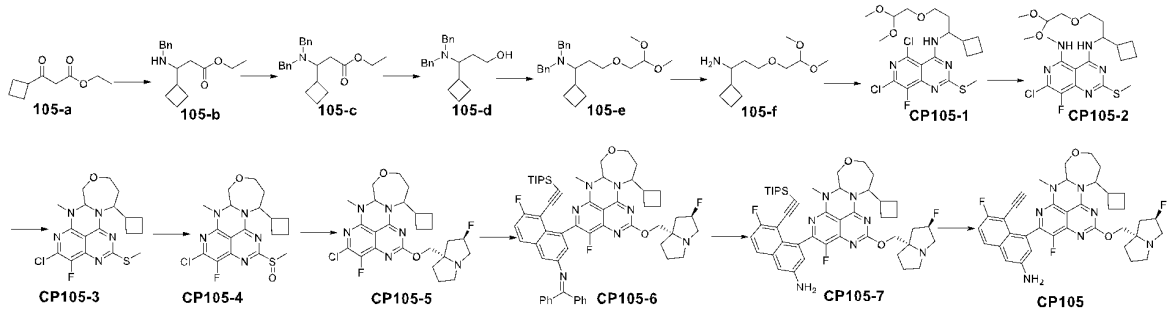
**Ejemplo 105**




Una mezcla del **CP9-3** (0.81g), clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (0.85g), DIEA (1.19g) y DMA (10 mL) en una botella sellada de 48 mL se agitó a 70°C durante 17 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP104-1** (1.02g). MS: m/z: 502 $[M+H]^+$.

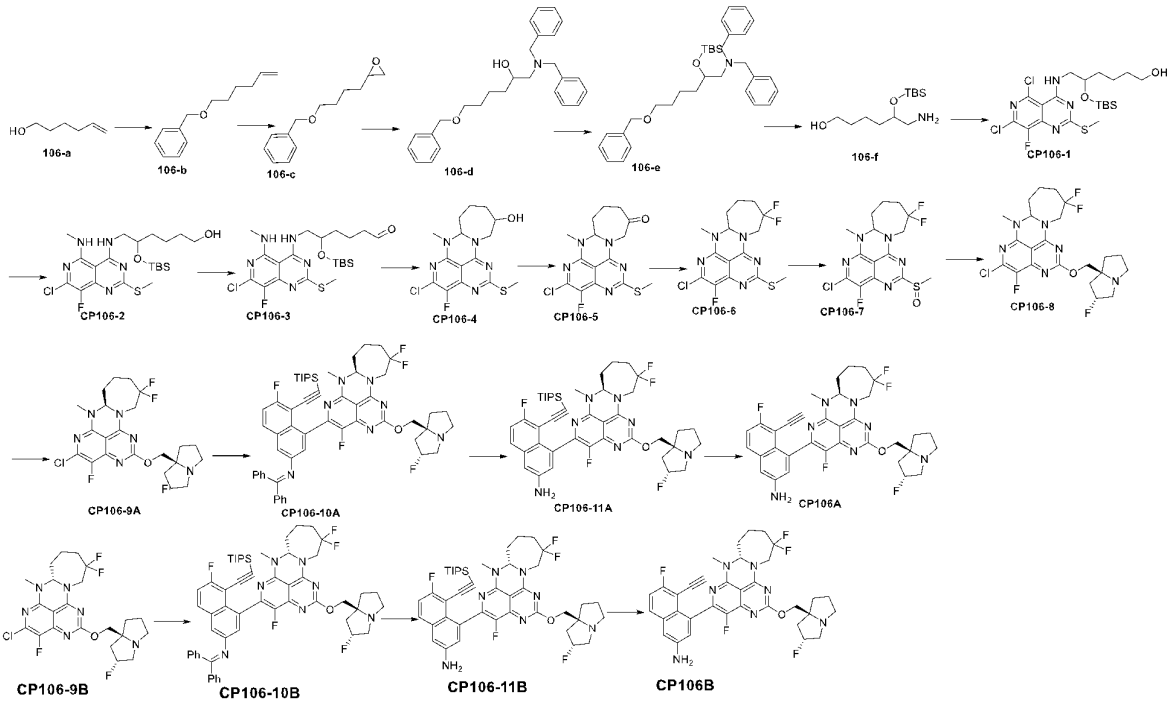
**Compuesto 104** (**CP104**, *confirmado*) se sintetizaron los procedimientos similares de la preparación del **CP46** con el **CP104-1**. LCMS: m/z: 698 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 106**




**Compuesto 105** (**CP105**, *confirmado*) se sintetizaron los procedimientos similares de la preparación del **CP94** con el **CP105-a**. LCMS: m/z: 670 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 107**




A una solución del **106-a** (19.93g) en THF (200 mL) se adicionó NaH (15.96g) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se adicionó bromoacetaldehído dimetil acetal (6.29g), bromuro de bencilo (35.67g) y N-(4-piridil)dimetilamina (2.07g) y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 16 horas bajo $N_2$, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para dar el **106-b** (34.24g). MS: m/z: 191 $[M+H]^+$.

Una solución del **106-b** (34.24g), ácido m-cloroperoxibenzoico (40.60g) en DCM (300 mL) se agitó a 25 durante 16 horas, se extinguió con $Na_2S_2O_3$, se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para dar el **106-c** (20.94g).MS: m/z: 207 $[M+H]^+$.

Una solución del **106-c** (18.48g) y dibencilamina (53.47g) en MeOH (300 mL) se agitó a 130°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a TA, se concentró y se purificó para dar el **106-d** (34.63g). MS: m/z: 404 $[M+H]^+$.

A una solución del **106-d** (32.46g) e imidazol (21.97g) en DMF (300 mL) se adicionó cloruro de terc-butildimetilsililo (36.70g) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA y se procesó posteriormente para dar el **106-e** (23.23g). MS: m/z: 518 $[M+H]^+$.

A una solución del **106-e** (23.23g) en metanol (300 ml) se adicionó Pd/C (11.78g), $Pd(OH)_2/C$ (9.08g) en $H_2$. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 horas, se filtró y el filtrado se concentró para obtener el **106-f** (9.39g). MS: m/z: 248 $[M+H]^+$.

**CP106-3** se sintetizó de una manera similar al **CP40-8** con el **CP106-f**.

Una solución del **CP106-3** (2.47g), p-TsOH • $H_2O$ (2.17g) en DMSO (30 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para dar el **CP106-4** (337 mg). MS: m/z: 370 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP106-4** (0.337g), trietilamina (792 mg), trióxido de azufre de piridina (610 mg) y DCM (3 mL) en DMSO (6 mL) se agitó a 25°C durante 16 h, se extinguió con $Na_2S_2O_3$, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para dar **CP106-5** (190 mg). MS: m/z: 368 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP106-5** (0.19g) en DCM (10 mL) se adicionó DAST (3.36g) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se extinguió con $NaHCO_3$ saturado (ac), se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para dar el **CP106-6** (132 mg). MS: m/z: 390 $[M+H]^+$.

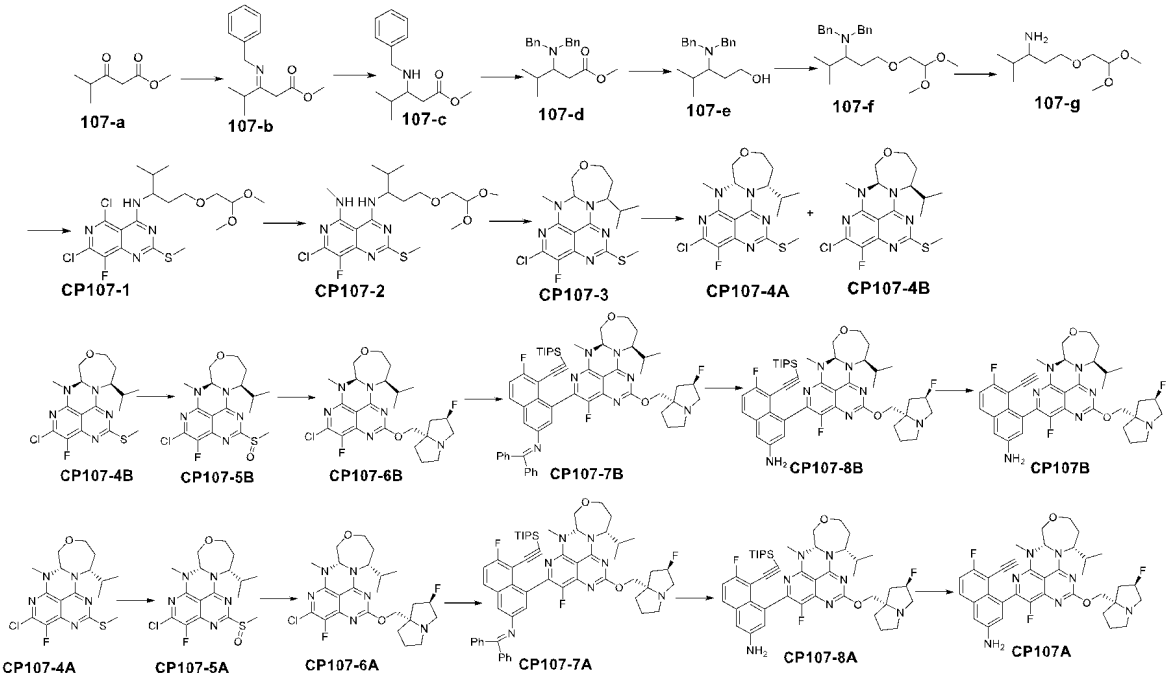
**CP106-8** se sintetizó de una manera similar al **CP46-10** con el **CP106-6**.

**CP106-8** se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SC (2cm×25cm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 15mL/min, 220nm. Esto dio como resultado el **CP106-9A** (el primer isómero de elución, Tiempo de retención 4.67min) y **CP106-9B** (el segundo isómero de elución, Tiempo de retención 6.98min).

**Compuesto 106A** (**CP106A**, *confirmado*) se sintetizaron los procedimientos similares de la preparación del **CP46** con el **CP106-9A**. LCMS: m/z: 650 $[M+H]^+$.

**Compuesto 106B** (**CP106B**, *confirmado*) se sintetizaron los procedimientos similares de la preparación del **CP46** con el **CP106-9B**. LCMS: m/z: 650 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 108**



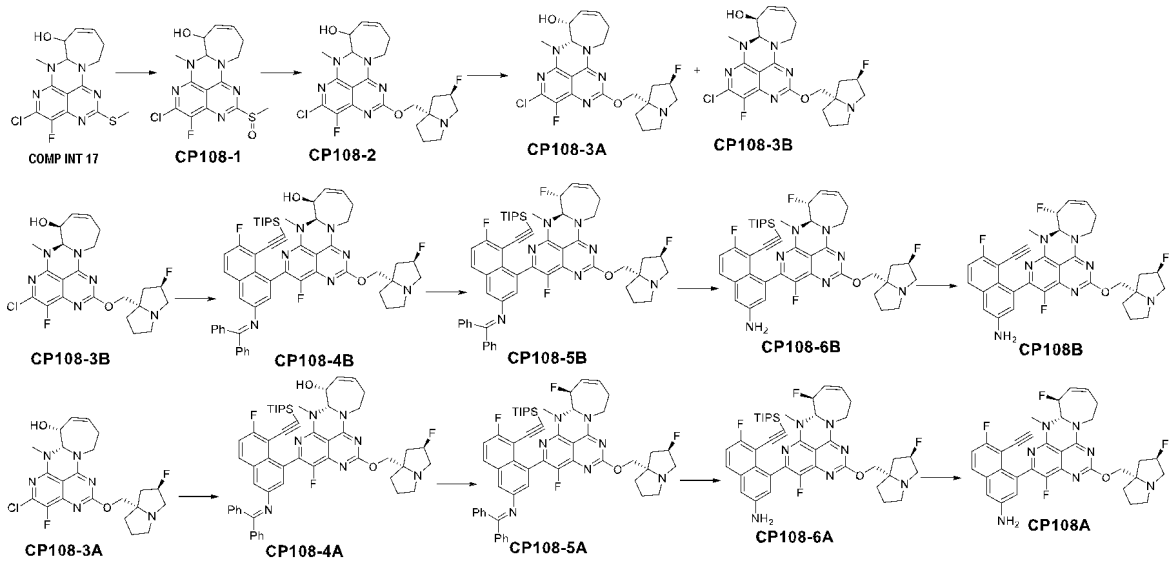

**CP107-3** se sintetizó de una manera similar al **CP94-4** con el **CP107-a**.

El **CP**107-3 **crudo** (0.95g) se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SC (2 cm×25 cm, 5 μm); fase móvil: (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 15mL/min, 220nm. Esto dio como resultado el **CP107-4B** (el primer isómero de elución, tiempo de retención: 4.17min, 0.45g) y **CP107-4A** (el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 7.193min, 0.43g).

**Compuesto 107A** (**CP107A**, 57.4mg, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP107-4A**. MS: m/z: 658 $[M+H]^+$.

**Compuesto 107B** (**CP107B**, 0.0708g, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP107-4B**. MS: m/z: 658 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 109**




**CP108-2** se sintetizó de una manera similar al **CP46-10** con el **INT17**.

**CP108-2** se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SC (2cm×25cm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 15mL/min, 220nm. Esto dio como resultado el **CP108-3B** (0.37g, el primer isómero de elución, Tiempo de retención 4.11min) y **CP108-3A** (0.3g, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención 5.8 min). MS: m/z: 479 $[M+H]^+$.

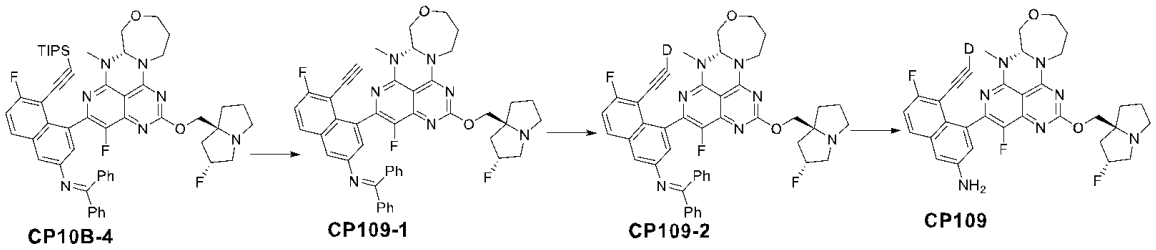
**CP108-4B** se sintetizó de una manera similar al **CP46-11** con el **CP108-3B**.

A una solución del **CP108-4B** (243.8000 mg) en THF (10 mL) se adicionó DAST (0.41g) a 0°C bajo $N_2$ y la mezcla resultante se agitó 2 h a TA. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ sat., se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP108-5B** (0.11g). MS: m/z: 950 $[M+H]^+$.

**Compuesto 108B** (**CP108B**, *confirmado*) se sintetizaron los procedimientos similares de la preparación del **CP46** con el **CP108-5B**. LCMS: m/z: 630 $[M+H]^+$.

**Compuesto 108A** (**CP108A**, *confirmado*) se sintetizaron los procedimientos similares de la preparación del **CP108B** con el **CP108-3A**. LCMS: m/z: 630 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 110**

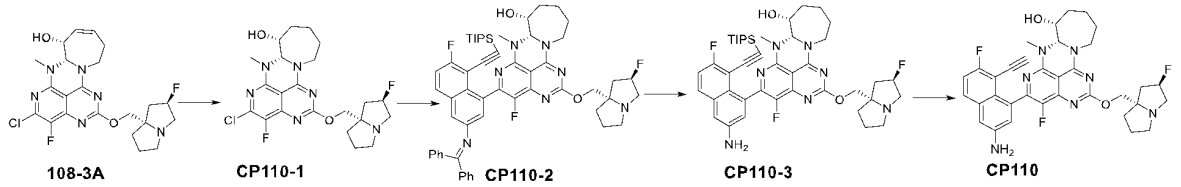


Una solución del **CP10B-4** (140 mg) y CsF (0.35g) en DMF (3 mL) se agitó durante 16 horas a TA bajo $N_2$. La solución se diluyó con $NH_4Cl$ acuoso saturado, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP109-1** crudo (186 mg). MS: m/z: 780 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP109-1** crudo (186 mg) en THF (5 mL) se enfrió a -30°C bajo $N_2$ y LDA (2M, 0.5 mL) se adicionó gota a gota a -30°C. La mezcla se agitó a -30°C durante 30 min y se adicionó $CD_3OD$ (4 mL) a -30°C y la mezcla resultante se agitó a -30°C durante 1 h. La mezcla se adicionó $D_2O$ y EA, se procesó posteriormente obtener el **CP109-2** crudo (0.19g). MS: m/z: 781 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP109-2** crudo (179 mg) en DCM (10 mL), se adicionó TFA (2 mL). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, se diluyó con 10% de solución de $NaHCO_3$, se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para obtener el **Compuesto 109** (**CP109**, 74.3 mg, *confirmado*). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d $_6$) δ=7.80-7.67 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.40-5.17 (m, 2H), 4.55-4.38 (m, 1H), 4.20-3.91 (m,4H), 3.62-3.47 (m, 1H), 3.46-3.22 (m, 2H), 3.16-3.00 (m, 3H), 3.02-2.92 (m, 3H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.32-2.10 (m, 2 H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.90-1.69 (m, 3H). MS: m/z: 617 $[M+H]^+$.

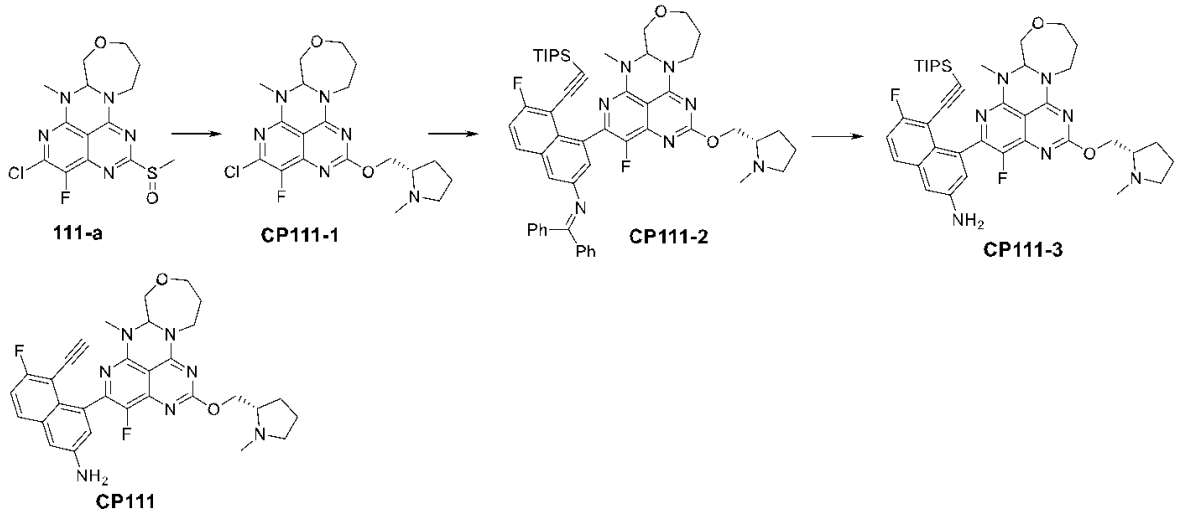
**Ejemplo 111**




A una solución del **108-3A** (0.09g) en $CH_3OH$ (10 mL) y DCM (30 mL) se adicionó Pd/C (0.0373g). La mezcla se agitó bajo $H_2$ a TA durante 3 h. La solución se filtró y el filtrado se concentró para obtener el **CP110-1** (0.0823g). MS: m/z: 481 $[M+H]^+$.

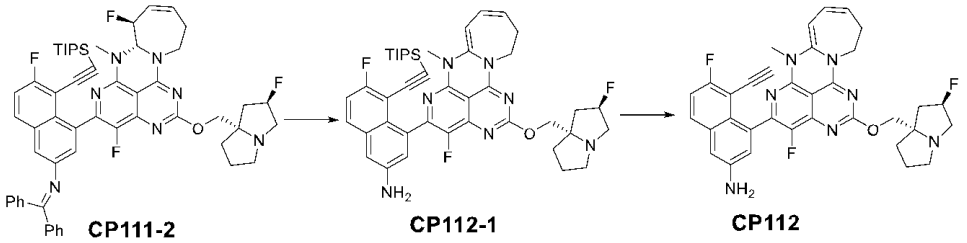
**Compuesto 110** (**CP110**, *confirmado*) se sintetizaron los procedimientos similares de la preparación del **CP46** con el **CP110-1**. LCMS: m/z: 630 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 112**




**Compuesto 111** (**CP111**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46**. MS: m/z: 572 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ=7.80-7.68 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.29-5.21 (m, 1 H), 4.53-4.31 (m, 2H), 4.30-4.14 (m, 1.5H), 4.05-3.88 (m, 2.5H), 3.62-3.39 (m, 3H), 3.08-2.93 (m, 4H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 3H), 2.35-2.18 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 3H).

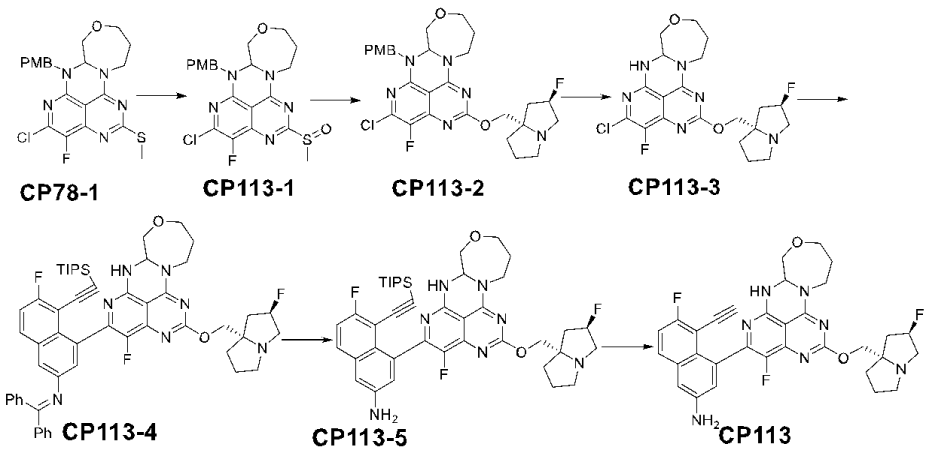
**Ejemplo 113**




Una solución del **CP108-5A** (0.23g) y HCl en dioxano (4M, 2 mL) en DCM (8 mL) se agitó a TA durante 1 h. La solución se diluyó con 10% de solución de $NaHCO_3$, se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para dar el **CP112-1** crudo (0.10g). MS: m/z: 766 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP112-1** (0.1 g) y CsF (0.21g) en DMF (5 mL) se agitó durante 2 horas a TA bajo $N_2$. La solución se diluyó con $NaHCO_3$ sat., se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **Compuesto 112** (**CP112**, 0.0034g, *confirmado*). MS: m/z: 610 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 114**



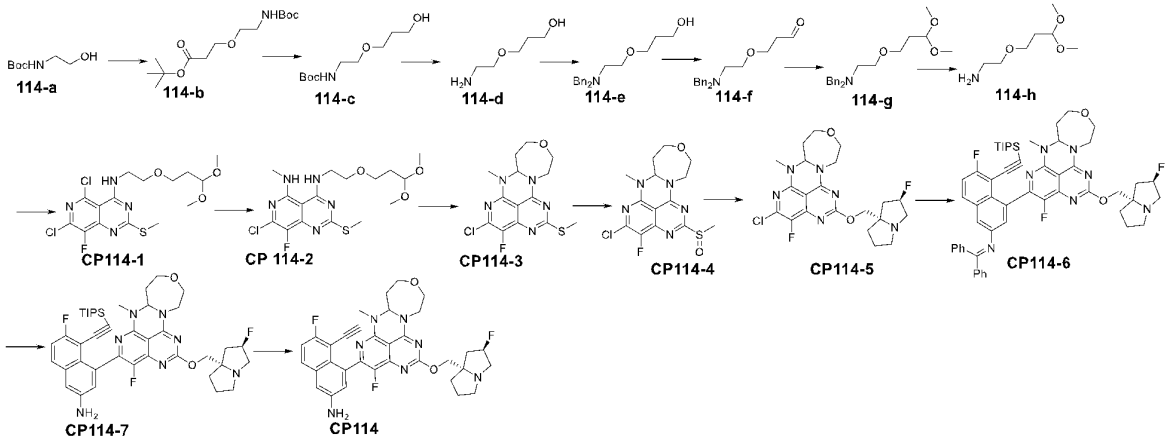

A una solución del **CP78-1** (79 mg) en DCM (10 mL) se adicionó m-CPBA (66 mg) a TA. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ ac., y se procesó posteriormente para obtener el **CP113-1** (87 mg). MS (ESI, m/z:): 478 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP113-1** (87 mg) en 1,4-dioxano (5 mL) se adicionó N,N-diisopropiletilamina (82 mg) y **COMP INT14** (69 mg). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 horas, se diluyó con EA y se procesó posteriormente para obtener el **CP113-2** (54 mg). MS (ESI, m/z:): 573 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP113-2** (54 mg) en TFA (4 mL) se agitó a TA durante 16 horas y se concentró. El residuo se disolvió en EA, se lavó con $NaHCO_3$ ac., se secó, se concentró y se purificó para obtener el **CP113-3** (33 mg). MS (ESI, m/z:): 453 $[M+H]^+$.

**Compuesto 113** (**CP113**, *confirmado*) (13.1mg, sal de TFA) se sintetizó el procedimiento del **CP46** con el **CP113-3**. MS (ESI, m/z:): 602 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 115**



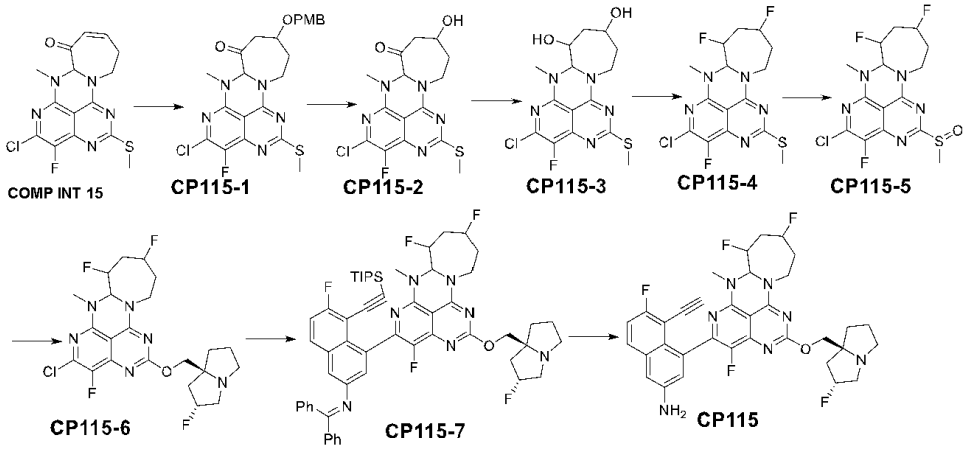
A una solución del **114-a** (5.02g) y acrilato de terc-butilo (8.04g) en 1,4-dioxano (25 mL) se adicionó solución de 60% de KOH (1 mL ac.,) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 20 horas, se diluyó con el agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **114-b** (8.88g). MS (ESI, m/z: 290 $[M+H]^+$.

A una solución del **114-b** (8.88g) en THF (150 mL) se adicionó LAH (1.70g) en porciones a 0°C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas, se extinguió con agua, 15% de solución acuosa de NaOH ac., y agua en orden. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el **114-c** (6.29g). MS (ESI, m/z:): 220 $[M+H]^+$.

A una solución del **114-c** (5.946g) en acetonitrilo (60 mL) se adicionó HCl (4M en 1,4-dioxano, 20 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 horas y se concentró para obtener el **114-d** que se usó en el siguiente paso directamente. MS (ESI, m/z:): 120 $[M+H]^+$.

**Compuesto 114** (**CP114**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP96** con el **CP14-d**. MS (ESI, m/z:): 616 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 116**




A una solución del **COMP INT15** (619 mg) en (4-metoxifenil)metanol (5 mL) se adicionó t-BuOK (60 mg). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 horas y luego se purificó para dar el **CP115-1** (0.36g). MS: m/z: 504 $[M+H]^+$.

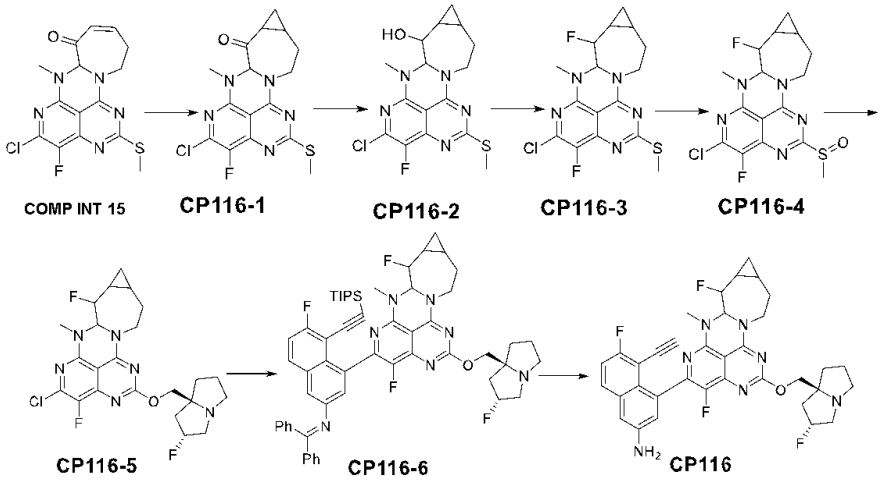
Una solución del **CP115-1** (0.36g) en TFA (3 mL) se agitó a TA durante 4 horas y luego se concentró para obtener el **CP115-2** que se usó en el siguiente paso directamente. MS: m/z: 384 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP115-2** (442 mg) en THF (10 mL) y DCM (5 mL) se adicionó $NaBH_4$ (0.10g) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante la noche, se diluyó con agua y se procesó posteriormente para dar el **CP115-3** (35 mg). MS: m/z: 386 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP115-3** (35 mg) en DCM (5 mL) se adicionó DAST (85 mg) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ ac., y EA, y se procesó posteriormente para dar el **CP115-4** (9 mg). MS: m/z: 390 $[M+H]^+$.

**Compuesto 115** (**CP115**, base libre, 2.3mg, *confirmado*) se sintetizó el procedimiento del **CP46** con el **CP115-4**. LCMS: m/z: 650 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 117**



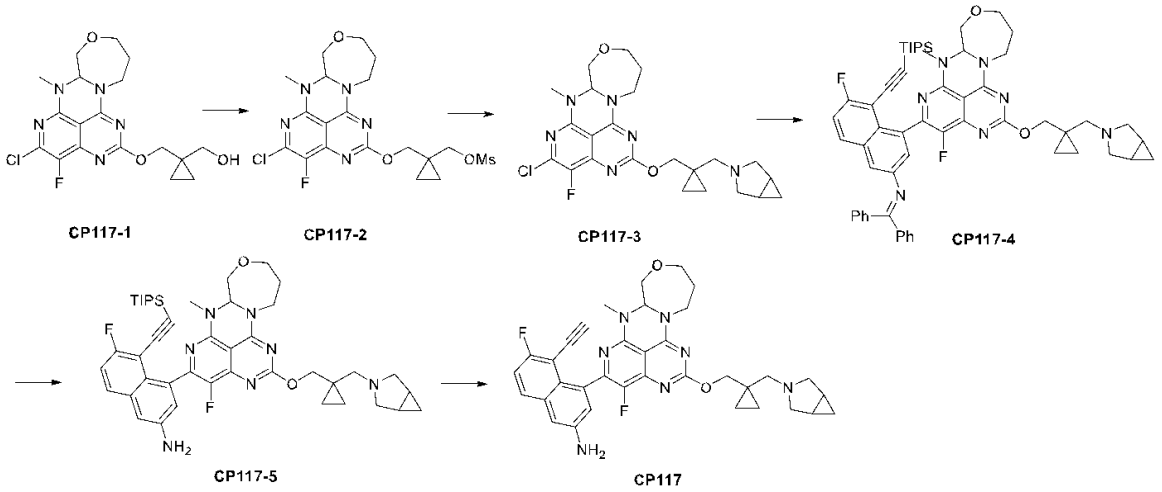

A una solución de NaH (65 mg, 60% de contenido) en DMSO (10 mL) se adicionó yoduro de trimetilsulfoxonio (330 mg) en porciones bajo $N_2$. La mezcla se agitó a TA durante 3 horas. Se adicionó el **COMP INT15** (0.5 g) en porciones y la mezcla se agitó a TA durante 3.5 horas, se diluyó con agua y se procesó posteriormente para dar el **CP116-1** (279 mg). MS: m/z: 380 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP116-1** (263 mg) en THF (6 mL) y DCM (3 mL) se adicionó $NaBH_4$ (70 mg). La mezcla se agitó a TA durante la noche, se diluyó con agua y se procesó posteriormente para dar el **CP116-2** (284 mg). MS: m/z: 382 $[M+H]^+$.

A una solución del **CP116-2** (237 mg) en DCM (20 mL) se adicionó DAST (511 mg) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 1.5 horas, se diluyó con DCM y agua y se procesó posteriormente para dar el **CP116-3** (80 mg). MS: m/z: 384 $[M+H]^+$.

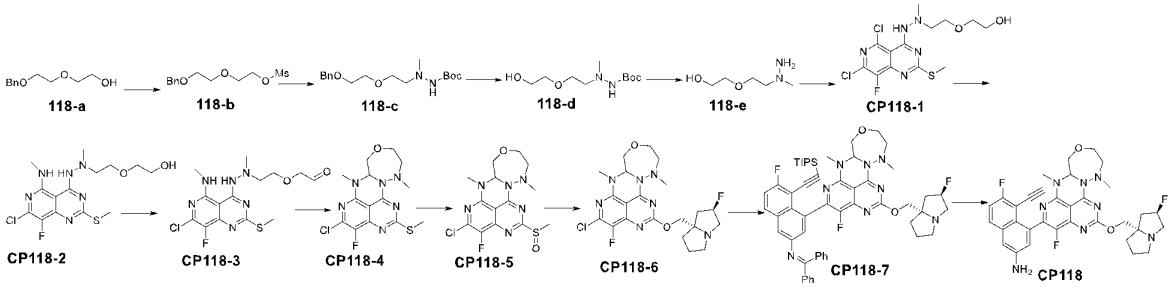
**CP116** (28.6mg, base libre, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP116-3**. LCMS: m/z: 644 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 118**




**Compuesto 117** (**CP117**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP9**. LCMS: m/z: 624 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 119**




A una solución del **118-a** (6.21g), TEA (8.91g) en DCM (40 mL) se adicionó MsCl (3.96g) gota a gota a -10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -10°C, se extinguió con agua, se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para dar el **118-b** (8.35g).

A una solución del **118-b** (8.35g) en DMF (50 mL) se adicionó DIEA (11.38g) y 2-metilhidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (4.69g). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 22 horas, se diluyó con EA y agua y se procesó posteriormente para dar el **118-c** (8.78g). MS: m/z: 325 $[M+H]^+$.

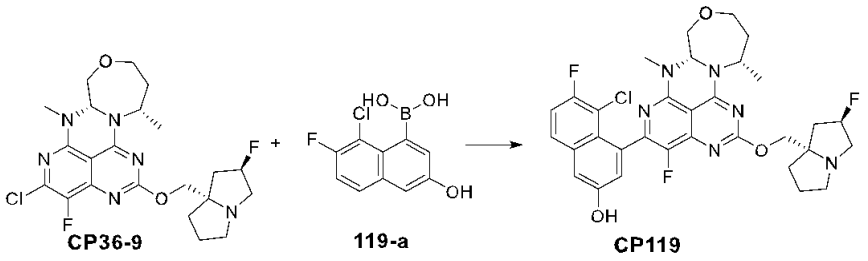
A una solución del **118-c (**8.78g) en MeOH (100 mL) se adicionó Pd/C (2.27g, contenido 10% de Pd en peso) y $Pd(OH)_2/C$ (2.00g, contenido 7.6% en peso de Pd). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 19 horas bajo $H_2$, se filtró y el filtrado se concentró para dar el **118-d** (5.84g). MS: m/z: 235 $[M+H]^+$.

A una solución del **118-d** (1.51g) en DCM (15 mL) se adicionó TFA (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (30

mL) y el valor de pH de la solución se ajustó a 13 con NaOH sólido. Después de agitar durante 2.5 horas, el valor de pH de la mezcla se ajustó a 2 con HCl (4M en dioxano). La mezcla de reacción se concentró para dar el **118-e** (crudo). MS: m/z: 135 $[M+H]^+$.

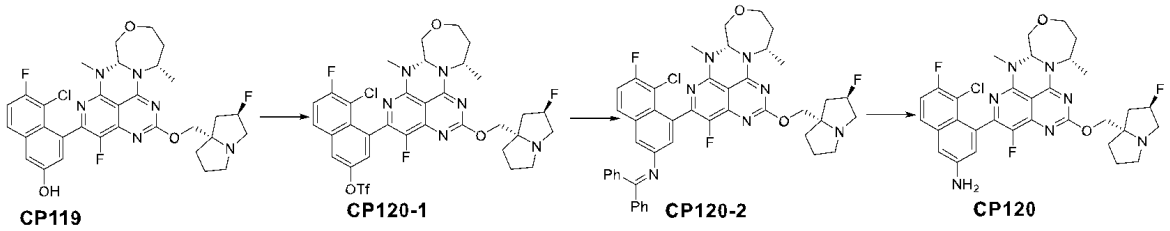
**Compuesto 118** (**CP118**, 2.6mg, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó el procedimiento del **CP47** con el **118-e**. MS: m/z: 631 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 120**



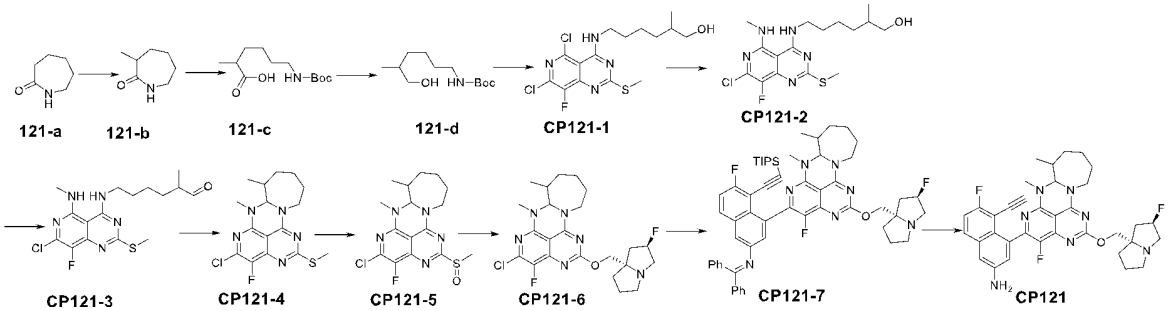

A una solución del **CP36-9** (0.35g), **119-a** (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en WO2022042630, 293 mg) en tolueno (20 mL) y agua (5 mL) se adicionó cataCxium A Pd G $_3$(66 mg) y $Cs_2CO_3$ (692 mg). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 20 horas bajo $N_2$, se diluyó con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para dar el **Compuesto 119** (**CP119**, 310 mg, *confirmado*). MS: m/z: 641 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 121**




**Compuesto 120** (CP120, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP1** con el **CP119**. LCMS: m/z: 640 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 122**




A una solución del **121-a** (2.06g) en THF (80 mL) se adicionó n-BuLi (17.6 mL, 2.5mol/L en hexano) gota a gota a -5°C. Después de agitar durante 1.5 horas a -10°C, se adicionó gota a gota una solución de yodometano (2.80g) en THF (4 mL) a -5°C. La mezcla de

reacción se agitó durante 3 horas a 0°C, se extinguió con $NaHCO_3$ ac., (50mL, 10% en peso), se extrajo con EA y se procesó posteriormente para dar el **121-b** (2.24g). MS: m/z: 128 $[M+H]^+$.

A una mezcla del **121-b** (2.24g) en agua (40 mL) se adicionó KOH (5.02g). Después de agitar a 100°C durante 6.5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se adicionó $(Boc)_2O$ (4.61g). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a TA, se diluyó con EA y agua y se procesó posteriormente para dar el **121-c** (8.78g). MS: m/z: 246 $[M+H]^+$.

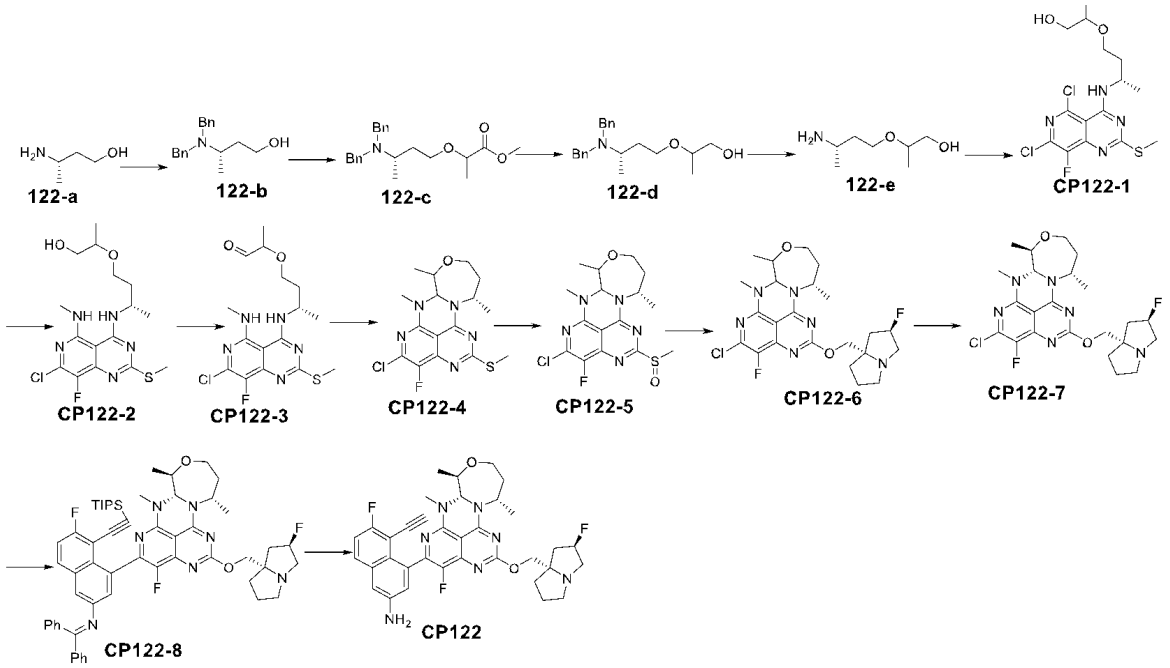
A una solución del **121-c** (3.42g) en THF (50 mL) se adicionó LAH (1.21g) en porciones a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas, se extinguió con agua (1.5 mL), NaOH ac., (1.5 mL, 15% en peso) y agua (5 mL) en orden, se filtró y el filtrado se concentró para dar el **121-d** (1442 mg). MS: m/z: 232 $[M+H]^+$.

A una solución del **121-d** (1442 mg) en acetonitrilo (20 mL) se adicionó HCl (10 mL, 4M en dioxano), se agitó a TA durante 1 hora, se concentró para obtener el residuo A.

A una mezcla del **COMP INT6** (1.53g), DIEA (2.18g) en tolueno (15 mL) se adicionó $POCl_3$ (0.75 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora y se concentró para obtener el residuo B. El pH de una mezcla del residuo A en DCM (10 mL) se ajustó a alcalino con DIEA. A una mezcla del residuo B en DCM (20 mL) se adicionó DIEA (3 mL) y la mezcla anterior. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas, se diluyó con agua y se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para dar el **CP121-1** (3.03g). MS: m/z: 393 $[M+H]^+$.

**Compuesto 121** (**CP121**, 44.3mg, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP47** con el **CP121-1**. MS: m/z: 628 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 123**




A una solución del **122-a** (5.06g) en acetonitrilo (100 mL) se adicionó $K_2CO_3$ (22.73g), yoduro de tetrabutilamonio (1.95g) y bromuro de bencilo (23.89g). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a TA, se filtró y el filtrado se concentró y se purificó para dar el **122-b** (14.35g). MS: m/z: 270 $[M+H]^+$.

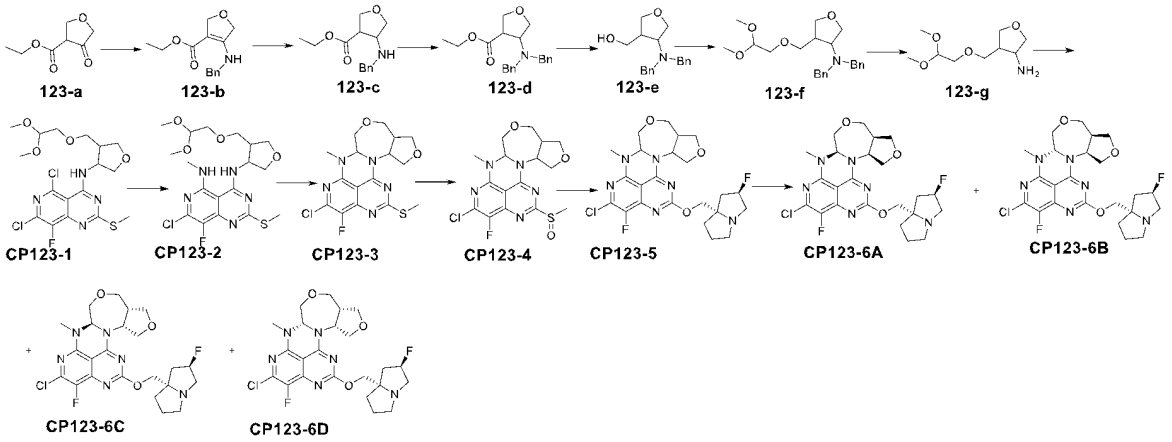
A una solución del **122-b** (2.08g) en THF (20 mL) se adicionó NaH (0.81g, 60% de contenido en aceite) a -10°C. Después de agitar durante 15 minutos, se adicionó 2-bromopropionato de metilo (1.56g) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 2.5 horas a TA, se extinguió con agua, se extrajo con EA y se procesó posteriormente para dar el **122-c** (2.26g). MS: m/z: 356 $[M+H]^+$.

A una solución del **122-c** (2.26g) en THF (30 mL) se adicionó LAH (0.40g) en porciones a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas, se extinguió con agua (0.5 mL), NaOH ac., (0.5mL, 15% en peso) y agua (1.5 mL) en orden. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se purificó para dar el **122-d** (1.94g). MS: m/z: 328 $[M+H]^+$.

A una solución del **122-d (**1.94g) en MeOH (30 mL) se adicionó Pd/C (0.56g, 10% en peso de contenido de Pd) y $Pd(OH)_2$/C (0.53g, 7.6% en peso de contenido de Pd). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 horas bajo $H_2$, se filtró y el filtrado se concentró para dar el **122-e** (0.65g). MS: m/z: 148 $[M+H]^+$.

**Compuesto 122** (**CP122**, 7mg, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP47** con el **CP122-e**. MS: m/z: 644 $[M+H]^+$.

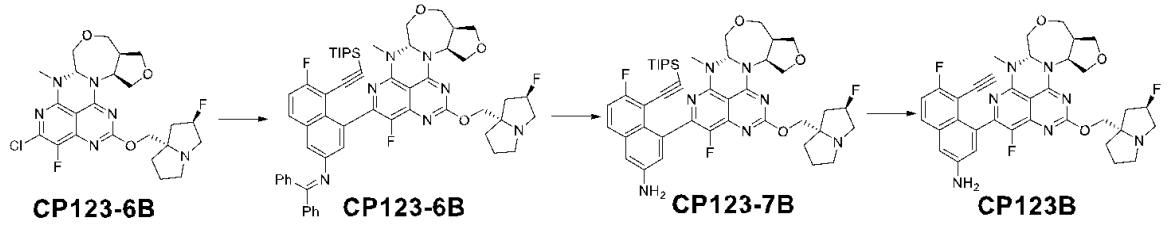
**Ejemplo 124**



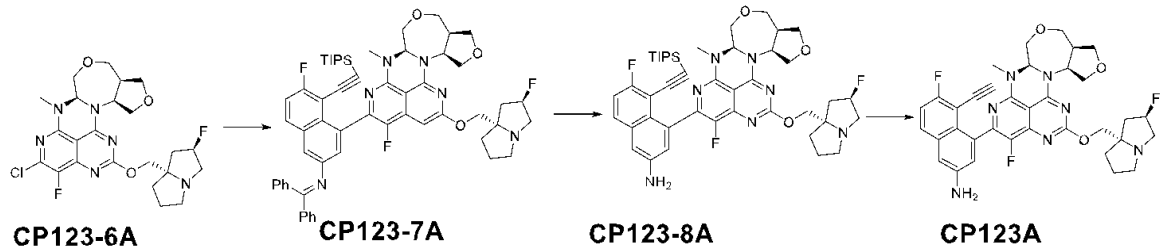

**CP123-5** se sintetizó de una manera similar al **CP94-7** con el **CP123-a**.

El primer pico del **CP123-5** (64 mg) se separó por HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SA (2cm×25cm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 20mL/min. Esto dio como resultado el **CP123-5A** (34mg, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 5.71min) y **CP123-5B** (28 mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 7.26min).

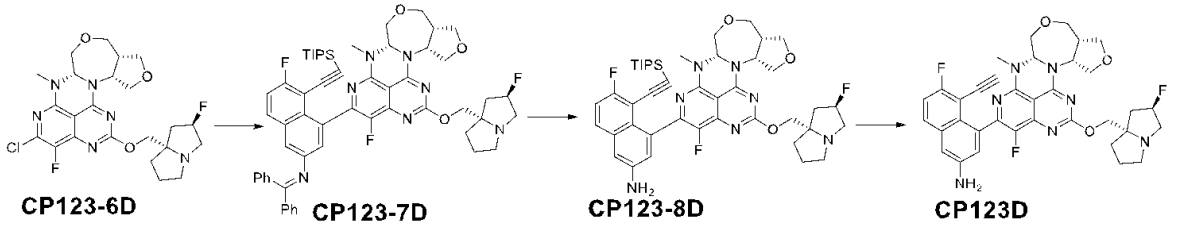
El segundo pico **CP123-5** (70 mg) se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SC (2 cm×25 cm, 5 µm); fase móvil, (Hex: DCM =3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 15mL/min, 220nm. Esto dio como resultado el **CP123-5C** (23 mg del primer isómero de elución, Tiempo de retención: 6.897min) y **CP123-5D** (19mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 14.551min).



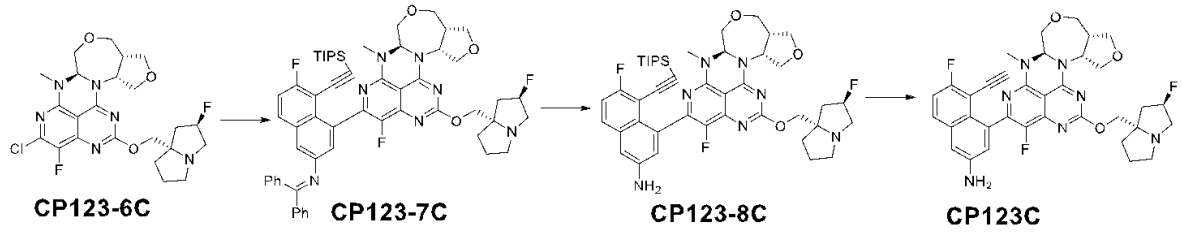

**Compuesto 123B** (**CP123B**, supuesto) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP123-6B**. MS: m/z: 658 $[M+H]^+$.



**Compuesto 123A** (**CP123A**, 7.8mg, supuesto) se sintetizó de una manera similar al **CP123B** con el **CP123-6A**. MS: m/z: 658 $[M+H]^+$.

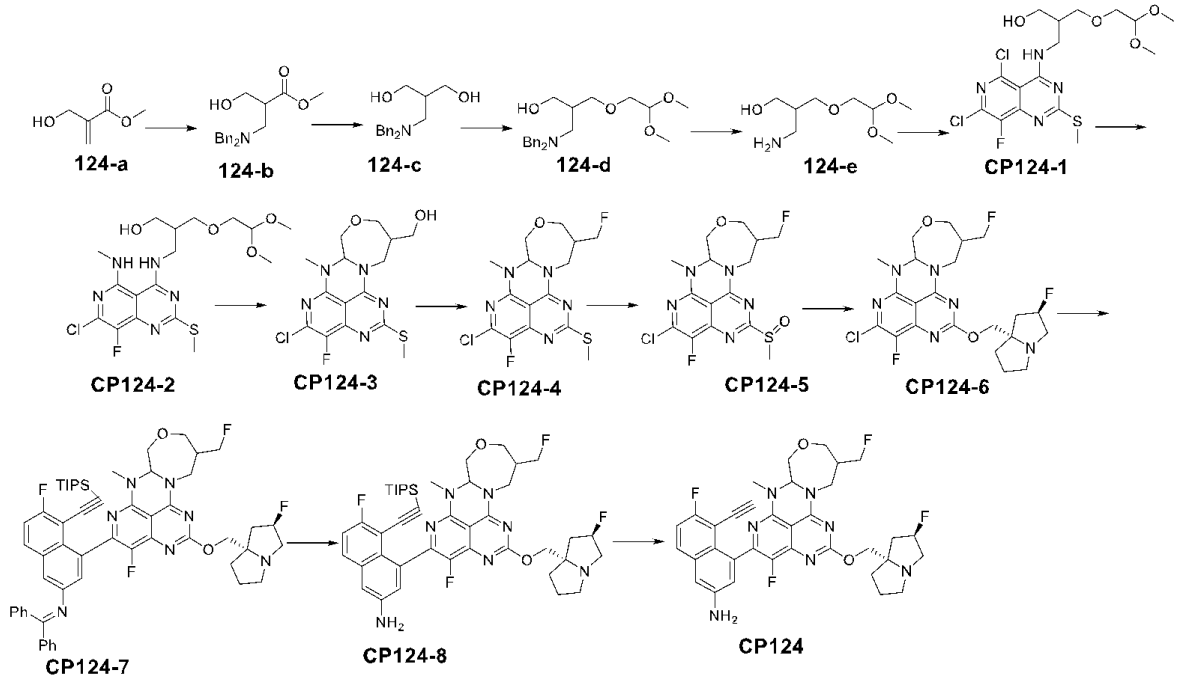



**Compuesto 123D** (**CP123D**, 5.4mg, supuesto) se sintetizó de una manera similar al **CP123B** con el **CP123-6D**. MS: m/z: 658 $[M+H]^+$.




**Compuesto 123** (**CP123**, 6.6mg, supuesto) se sintetizó de una manera similar al **CP123-6B** con el **CP123-6C**. MS: m/z: 658 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 125**




Una solución del **124-a** (3.00g), dibencilamina (25.03g) y DBU (8.05g) en acetonitrilo (60 mL) se agitó durante 20 horas a 50°C y se concentró. El residuo se disolvió en EA, se lavó con $NH_4Cl$ ac., y se procesó posteriormente para obtener el **124-b** (4243 mg). MS (ESI, m/z):

314 $[M+H]^+$.

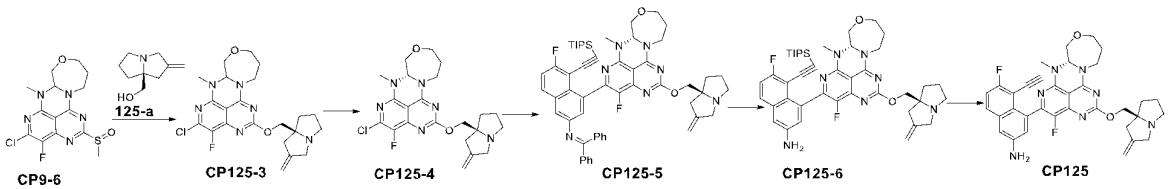
A una solución del **124-b** (4.908g) en THF (90 mL) se adicionó LAH (801 mg) en porciones y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas, se extinguió con agua (0.8 mL), 15% de NaOH ac., (0.8 mL) y agua (2.4 mL) en orden y el filtrado se concentró y purificó para obtener el **124-c** (2540 mg). MS (ESI, m/z): 286 $[M+H]^+$.

A una solución agitada de **124-c** (2.44g) en tetrahidrofurano (40 mL) se adicionó NaH (1322 mg) bajo $N_2$ y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. Se adicionó 2-bromo-1,1-dimetoxietano (1537 mg), DMAP (113 mg) y yoduro de tetrabutilamonio (639 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 70°C, se extinguió con agua y se extrajo con EA y se procesó posteriormente para obtener el **124-d** (1.44g). MS (ESI, m/z:): 374$[M+H]^+$.

A una solución del **124-d** (1.44g) en metanol (40 mL) se adicionó Pd/C (0.50g) y $Pd(OH)_2/C$ (0.46g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 horas bajo $H_2$, se filtró y el filtrado se concentró para obtener el **124-e** (736 mg). MS (ESI, m/z:): 194 $[M+H]^+$.

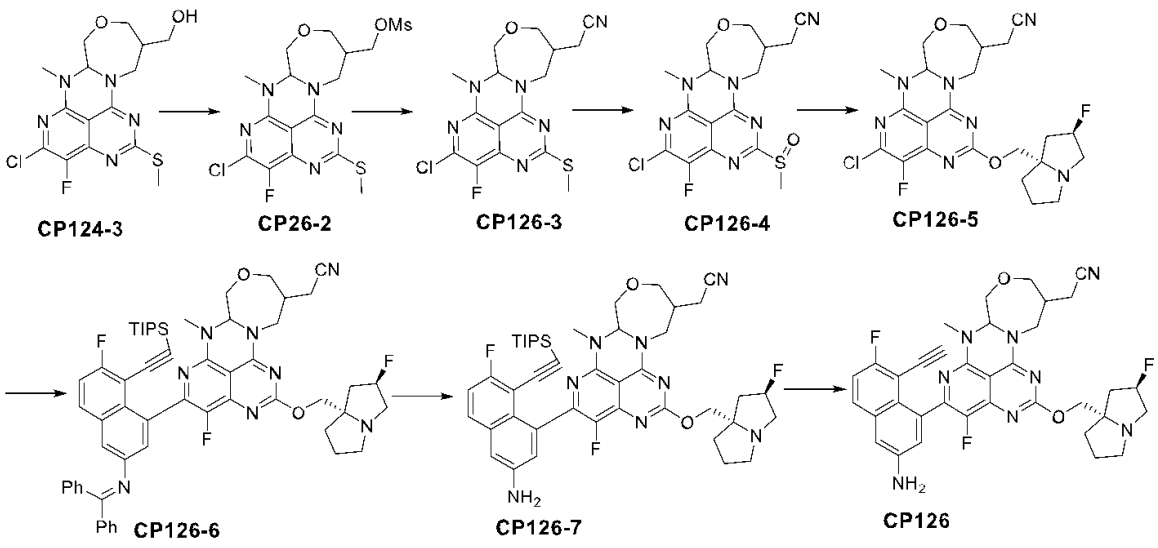
**Compuesto 124** (**CP124**, 33.5mg, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP124-e**. MS [ESI, m/z]: 648 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 126**




**Compuesto 125** (**CP125**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP71** con el **CP125-a** y **CP9-6**. MS: m/z: 610 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 127**

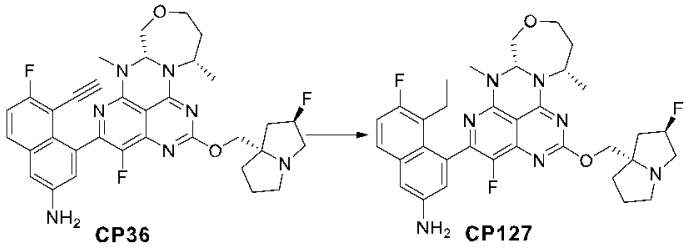


A una solución del **CP124-3** (99 mg) en DCM (5 mL) se adicionó MsCl (57 mg) y TEA (92 mg) a 0°C. La solución resultante se agitó a TA durante 3 horas, se diluyó con DCM, se lavó con agua y se procesó posteriormente para obtener el **CP126-2** (116 mg). MS (ESI, m/z): 464 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP126-2** (116 mg), fluoruro de cesio (175 mg) y cianotrimetilsilano (97 mg) en DMF (3 mL) se agitó durante 17 horas a 80°C bajo $N_2$, se diluyó con EA, se lavó con salmuera y se procesó posteriormente para obtener el **CP126-3** (60 mg). MS (ESI, m/z:): 395 $[M+H]^+$.

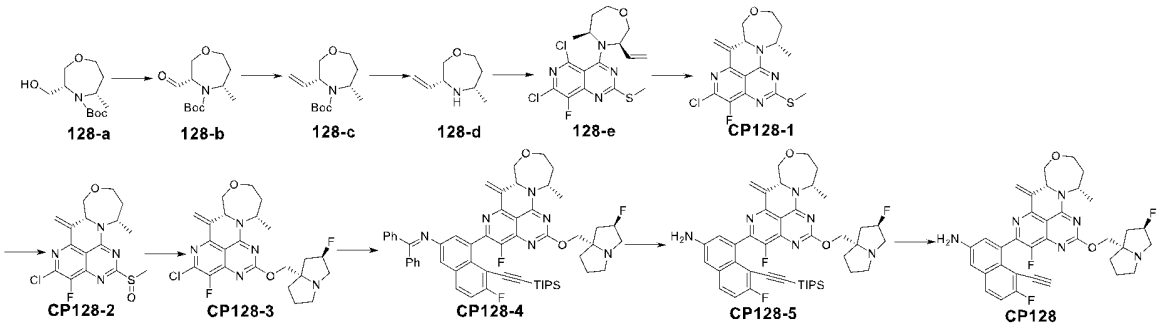
**Compuesto 126** (**CP126**, 12.1mg, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46** con el **CP126-3**. MS (ESI, m/z:): 655 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 128**



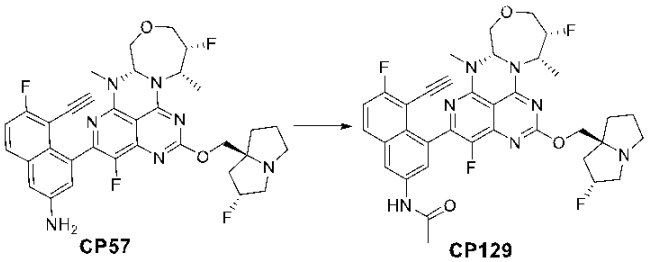

Una mezcla del **CP36** (50 mg) y Pd/C (136 mg) en metanol (10 mL) se agitó durante aproximadamente 3 horas bajo $H_2$ a TA, se filtró y el filtrado se concentró y se purificó para obtener el **Compuesto 127** (**CP127**, 55.6mg, sal de TFA, *confirmado*). MS: m/z: 634 $[M+1]^+$.

**Ejemplo 129**



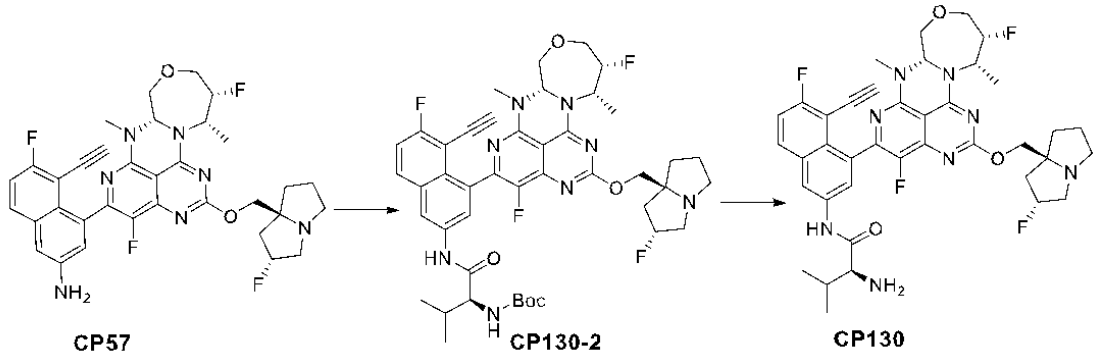

**Compuesto 128** (**CP128**, 33.9mg, sal de TFA, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP12** con el **CP128-a**. MS: m/z: 627 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 130**




A una solución del **CP57** (53 mg) y anhídrido acético (23 mg) en DCM (4 mL) se adicionó DMAP (3 mg). La reacción se agitó a TA durante 1 h bajo $N_2$, se diluyó con salmuera, se extrajo con DCM y se procesó posteriormente para obtener el **Compuesto 129** (**CP129,** 63.3 mg, sal de TFA, *confirmado*). MS: m/z: 690 $[M+H]^+$.

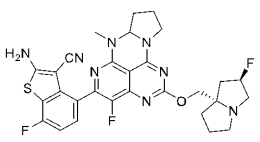
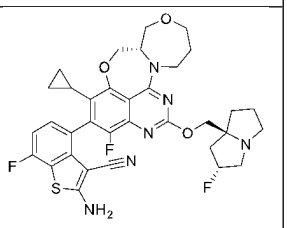
**Ejemplo 131**

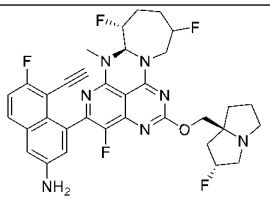
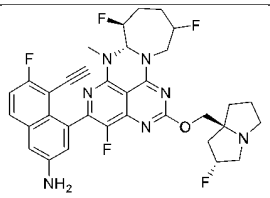
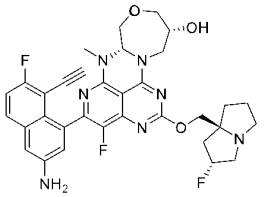
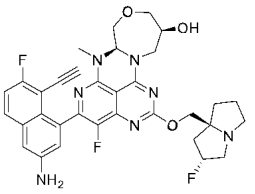
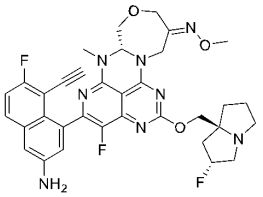
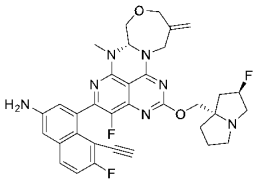
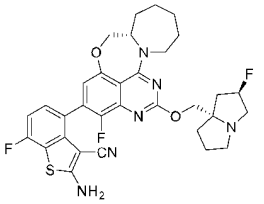
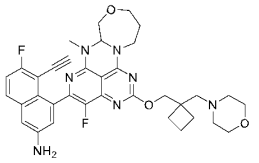
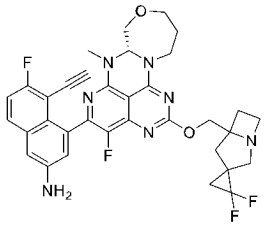
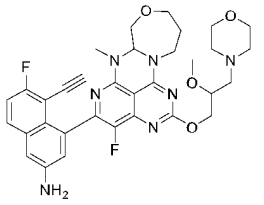
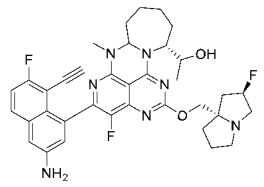
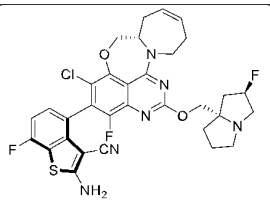
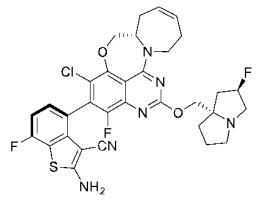
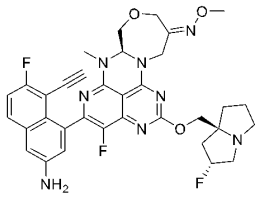


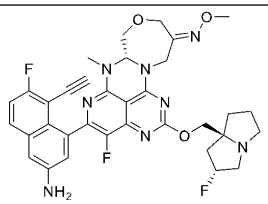
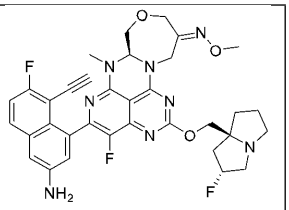
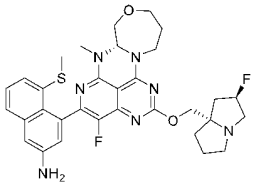

A una solución del **CP57** (69 mg) y N-Boc-L-valina (30 mg) en DMF (3 mL) se adicionó HATU (111 mg) y DIEA (15 mg). La reacción se agitó a TA durante la noche bajo $N_2$, se diluyó con EA, se lavó con salmuera dos veces y se procesó posteriormente para dar el **CP130-2** crudo (126 mg). MS: m/z: 847 $[M+H]^+$.

Una solución del **CP130-2** (126 mg) y TFA (1 mL) en DCM (3 mL) se agitó a TA durante 2h, se extinguió con solución de $NaHCO_3$ sat., se extrajo con EA y procesada posteriormente para obtener el **Compuesto 130** (**CP130**, 13.8 mg, sal de TFA, *confirmada*). MS: m/z: 747 $[M+H]^+$.

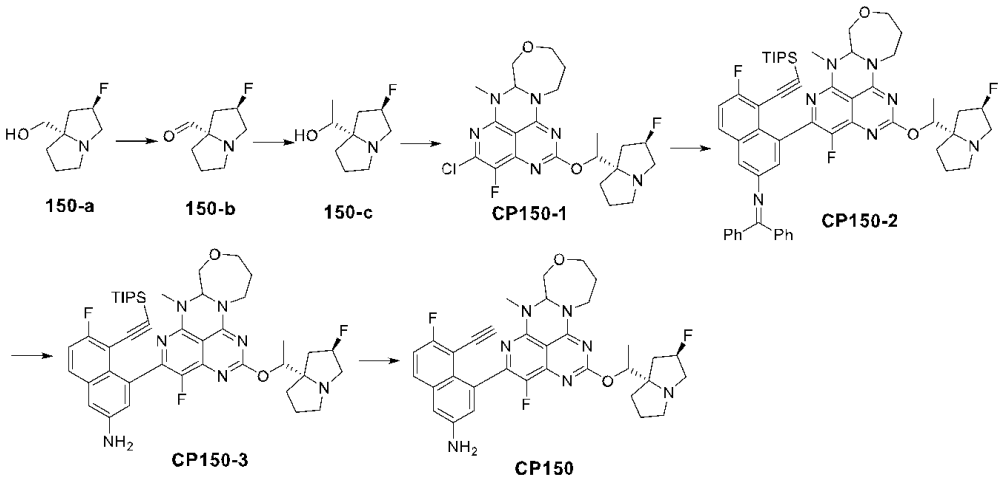
Los siguientes Compuestos se sintetizaron de una manera similar a los compuestos mencionados anteriormente:

| Compuesto | Estructura | Compuesto | Estructura |
|---|---|---|---|
| **Compuesto 131** *(confirmado)* |  | **Compuesto 132** *(confirmado)* |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Compuesto 133** *(confirmado)* |  | **Compuesto 134** *(confirmado)* |  |
| **Compuesto 135** *(supuesto)* |  | **Compuesto 136** *(supuesto)* |  |
| **Compuesto 137** *(supuesto)* |  | **Compuesto 138** *(confirmado)* |  |
| **Compuesto 139** *(confirmado)* |  | **Compuesto 140** *(confirmado)* |  |
| **Compuesto 141** *(confirmado)* |  | **Compuesto 142** *(confirmado)* |  |
| **Compuesto 143** *(confirmado)* |  | **Compuesto 144** *(confirmado)* |  |
| **Compuesto 145** *(confirmado)* |  | **Compuesto 146** *(supuesto)* |  |

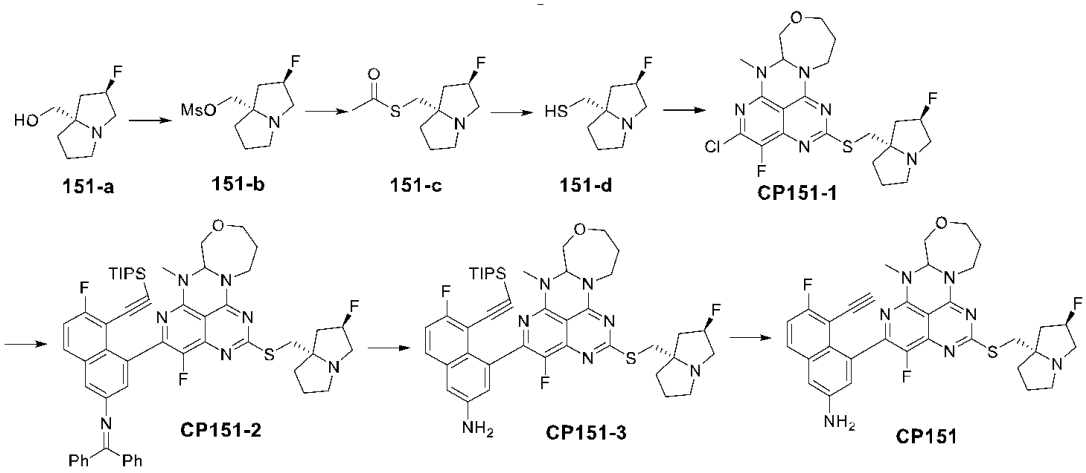
| | | | |
|---|---|---|---|
| **Compuesto 147** *(*supuesto*)* |  | **Compuesto 148** *(*supuesto*)* |  |
| **Compuesto 149** |  (*confirmado*) | | |

**Ejemplo 150**



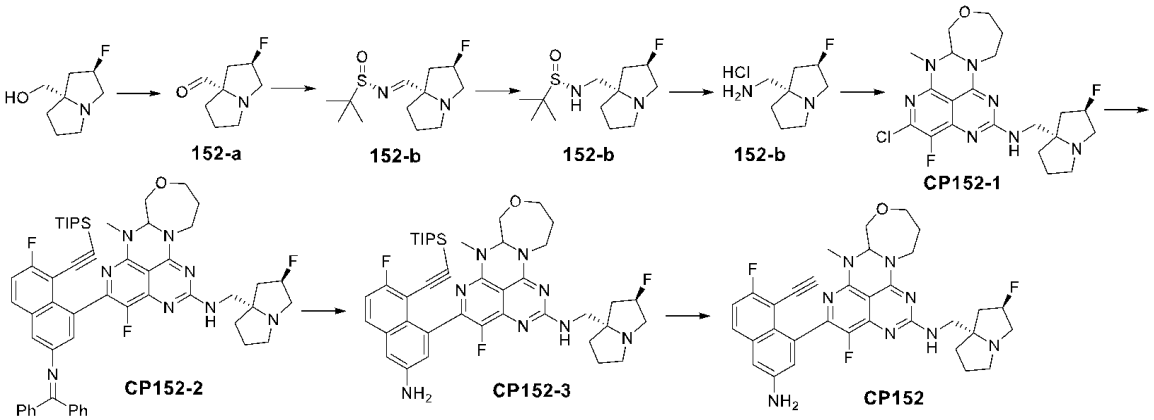

**Compuesto 150** (**CP150**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46**. MS: m/z: 630 $[M+1]^+$.

**Ejemplo 151**



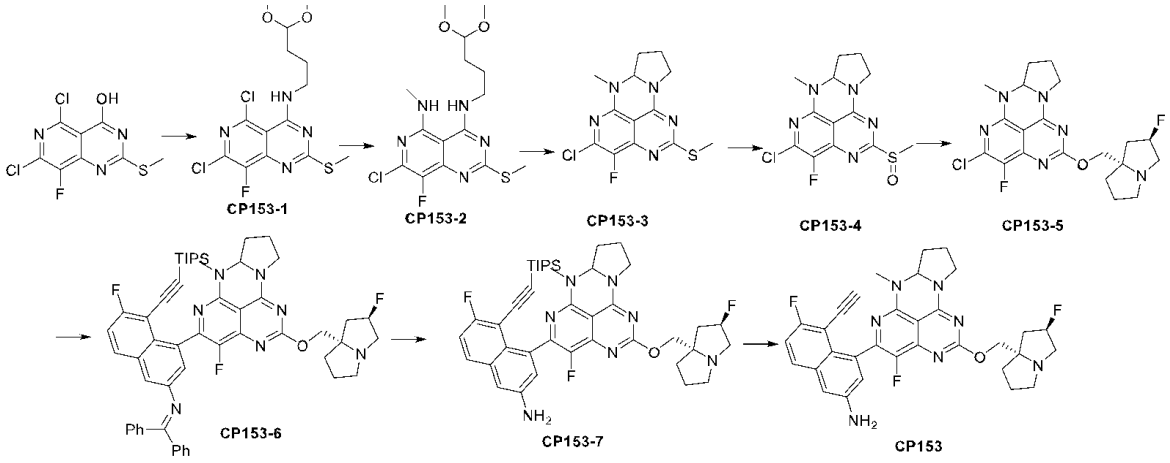
**Compuesto 151** (**CP151**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46**. MS: m/z: 632 $[M+1]^+$.

**Ejemplo 152**



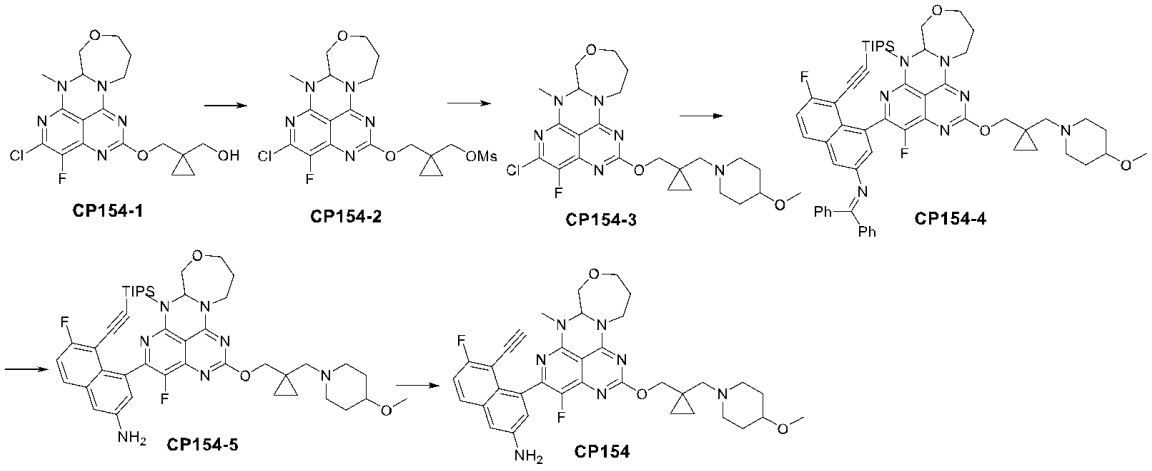

**Compuesto 152** (**CP152**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46**. MS: m/z: 615 $[M+1]^+$.

**Ejemplo 153**



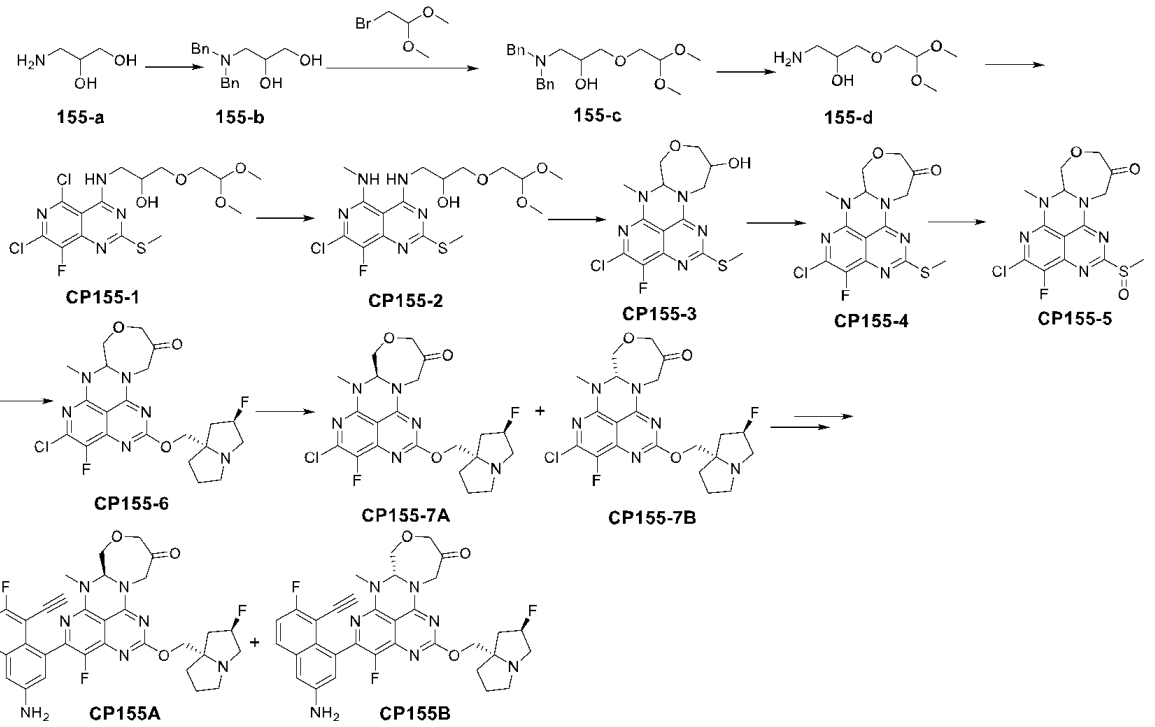

**Compuesto 153** (**CP153**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46**. MS: m/z: 586 $[M+H]^+$, $^1$H RMN (400MHz, DMSO-d $_6$) δ=7.74 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 7.31 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.34 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.13-3.88 (m, 3H), 3.81-3.61 (m, 2H), 3.16-2.97 (m, 3H), 2.89 (d, J=4.6Hz, 3H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.25-1.93 (m, 7H), 1.90-1.68 (m, 3H).

**Ejemplo 154**




**Compuesto 154** (**CP154**, *confirmado*) se sintetizó de una manera similar al **CP46**. MS: m/z: 507 $[M+H]^+$.

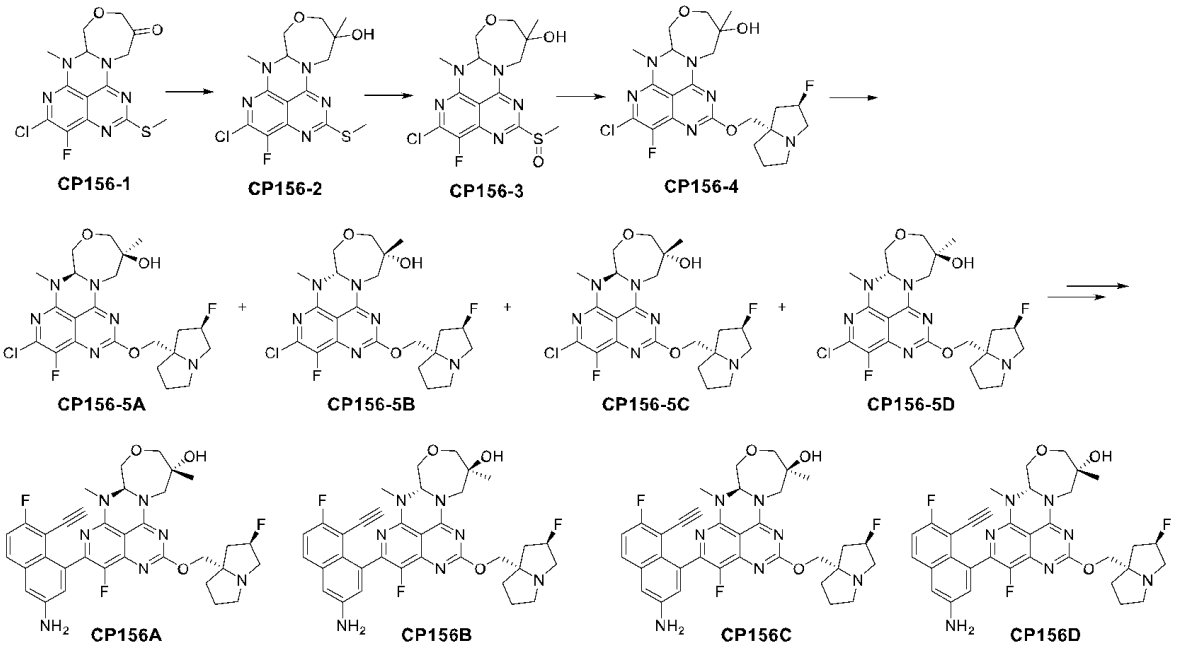
**Ejemplo 155**




**CP155-6** (57 mg) se separó mediante HPLC preparativa Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SC (2cmx25cm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 15 mL/min. Esto dio como resultado el **CP155-7A** (19 mg, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 7.073 min) y **CP155-7B** (19 mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 11.157 min).

**Compuesto 155A** (**CP155A**, *confirmado*, MS m/z: 630 $[M+H]^+$) y **Compuesto 155B** (**CP155B**, *confirmado*, MS m/z: 630 $[M+H]^+$) se sintetizaron de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 156**

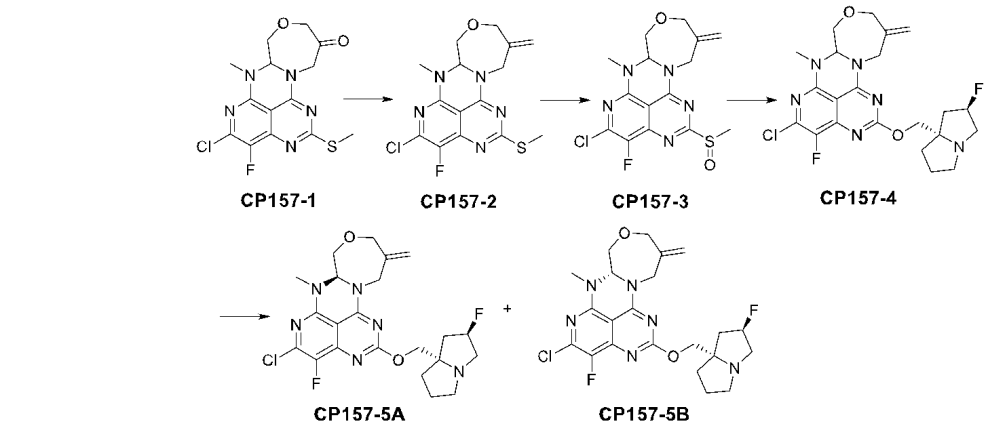


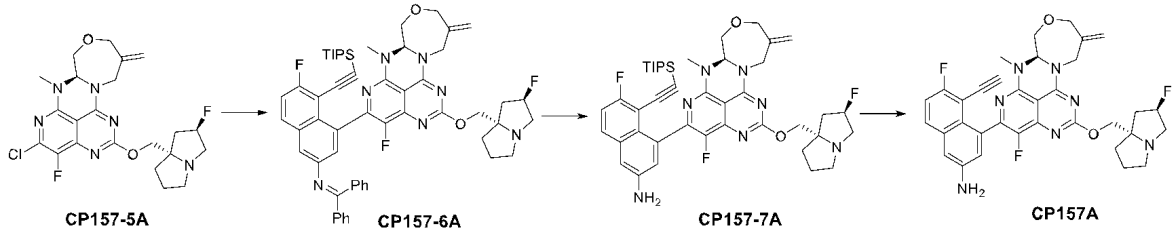

**CP156-4** se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SC (2cmx25cm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM=2: 1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 15mL/min. Esto dio como resultado el **CP156-5A** (32mg, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 4.877min) y **CP156-5B** (37mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 5.813min).

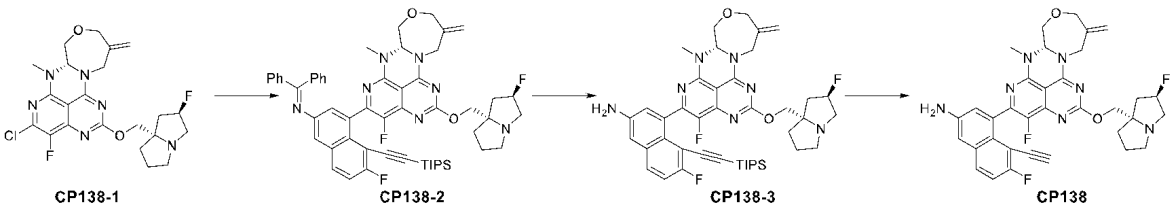
El compuesto intermedio **CP156-4** (otro pico) se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SC (2cmx25cm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM=2:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 15 mL/min. Esto dio como resultado el **CP156-5C** (26 mg, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 5.193min) y **CP156-5D** (27mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 9.827min).

**Compuesto 156A** (**CP156A**, supuesto, MSm/z: 646 $[M+H]^+$), **Compuesto 156B** (**CP156B**, supuesto, MSm/z: 646 $[M+H]^+$), **Compuesto 156C** (**CP156C**, supuesto, MSm/z: 646 $[M+H]^+$) y **Compuesto 156D** (**CP156D**, supuesto, MSm/z: 646 $[M+H]^+$) se sintetizaron de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 157**



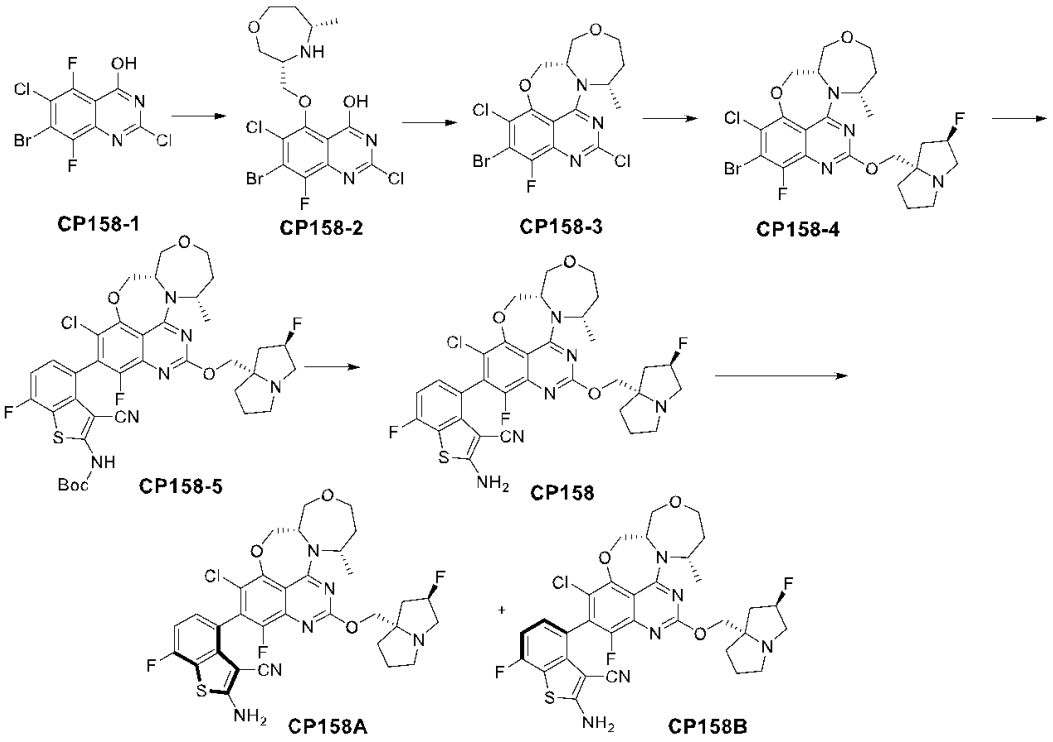




**CP157-4** se separó mediante HPLC Prep Gilson con las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SC (2cmx25cm, 5um); fase móvil (Hex: DcM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 15mL/min. Esto dio como resultado el **CP157-5A** (38mg, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 7.631 min) y **CP157-5B** (39 mg, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 9.974 min).

**Compuesto 157A** (**CP157A**, *confirmado*, MS m/z: 628 $[M+H]^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP46**.

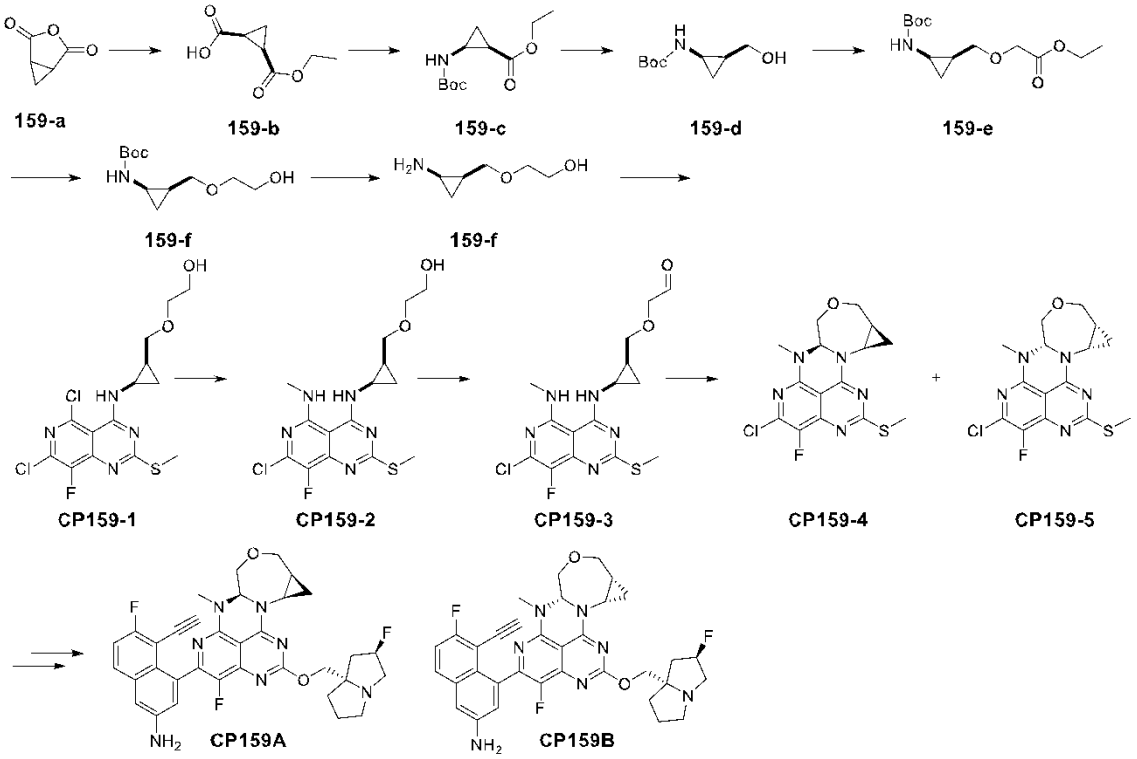
**Compuesto 138** (**CP138**, *confirmado*, MS m/z: 628 $[M+H]^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 158**



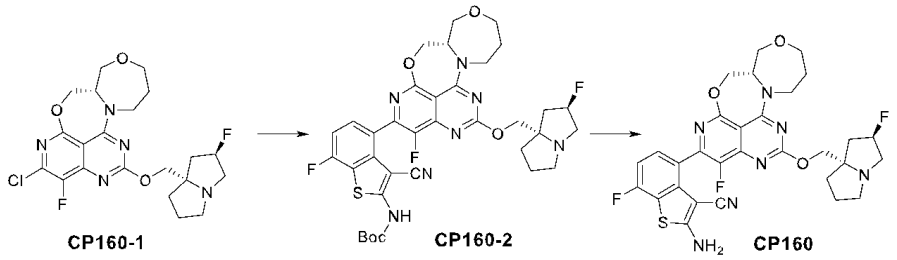

**Compuesto 158** (**CP158**, *confirmado*, MS m/z: 671 $[M+H]^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP1** y separado por HPLC Prep Gilson con las siguientes condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Cellulose-SB (2cm x 25cm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 20ml/min. Esto dio como resultado el Compuesto 158A (el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 3.705 min) y Compuesto 158B (el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 4.773 min)

**Ejemplo 159**



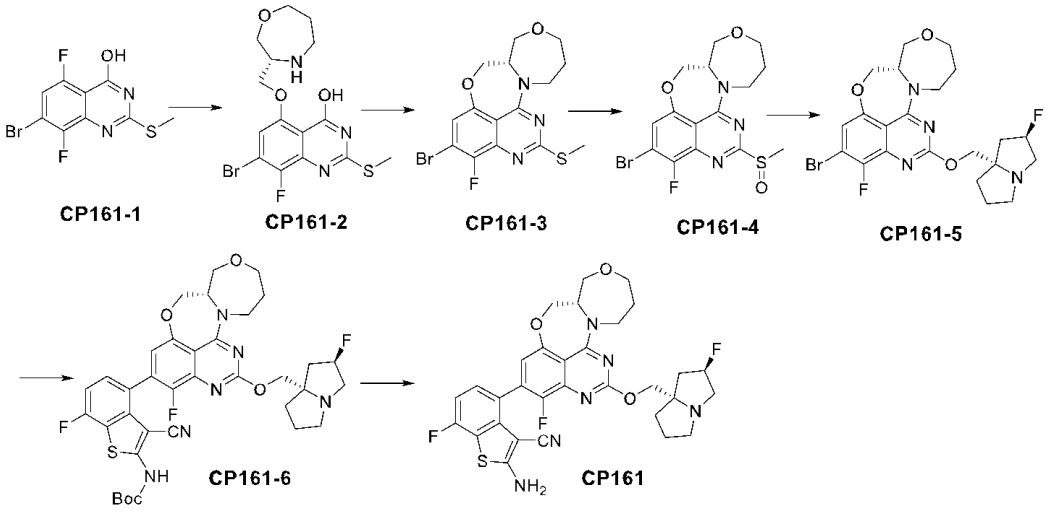

**Compuesto 159A** (**CP159A**, supuesto, MSm/z: 628 $[M+H]^+$), **Compuesto 159B** (**CP159B**, supuesto, MSm/z: 628 $[M+H]^+$) se sintetizaron de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 160**



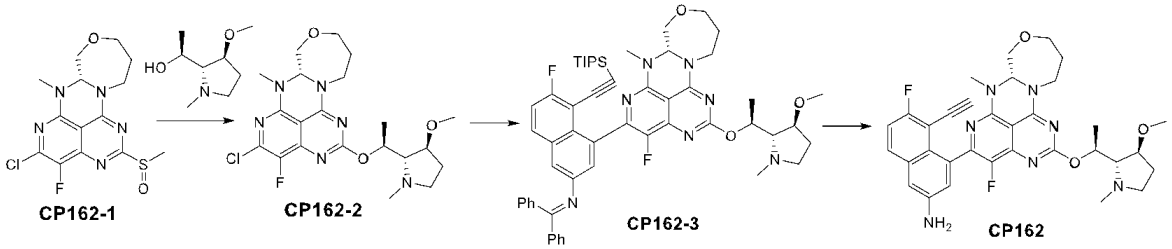

**Compuesto 160** (**CP160**, *confirmado*, MS m/z: 624 $[M+H]^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP1**.

**Ejemplo 161**



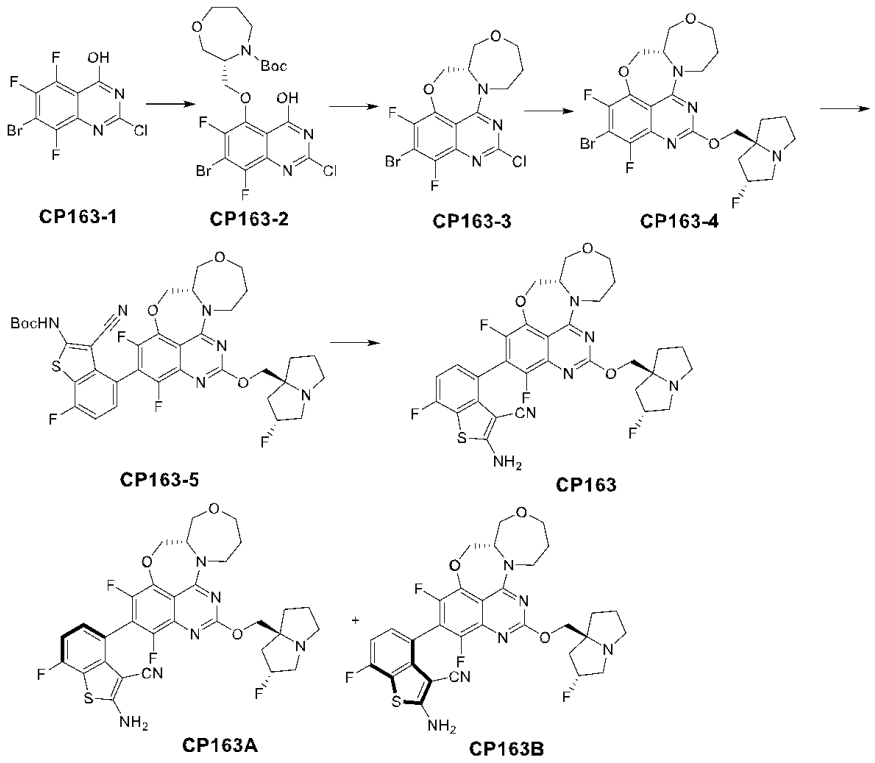

**Compuesto 161** (**CP161**, *confirmado*, MS m/z: 623 $[M+H]^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP11**.

**Ejemplo 162**



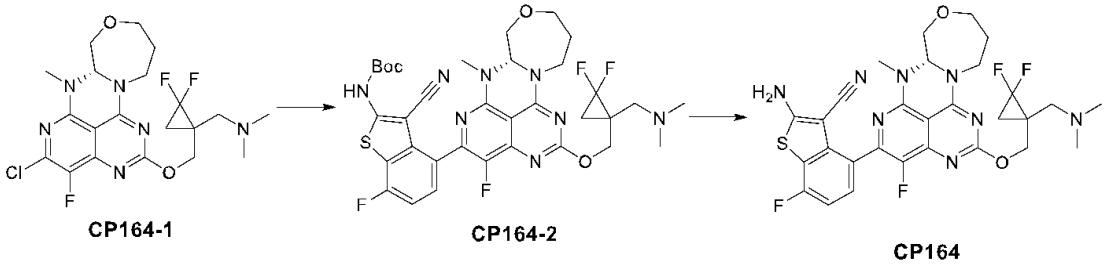

**Compuesto 162** (**CP162**, *confirmado*, MS m/z: 616 $[M+H]^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 163**



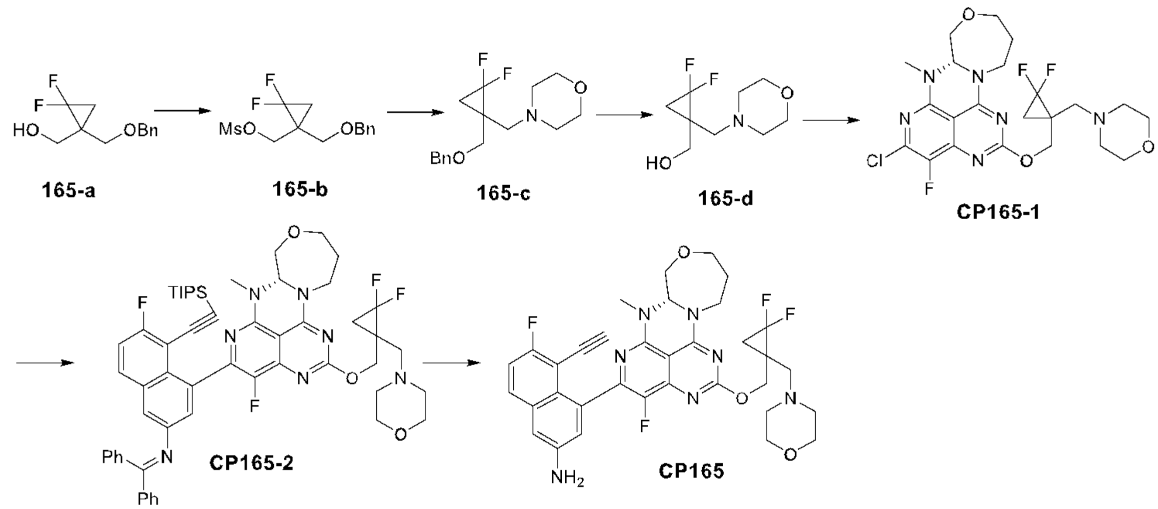

**Compuesto 163** (**CP163**) se sintetizaron de una manera similar al **CP66** y separados por las condiciones: Columna, columna CHIRAL ART Amylose-SA (2cmx25cm, 5um); fase móvil, (Hex: DCM=3:1)(0.1% de DEA) /EtOH (50: 50); Velocidad de flujo: 20 mL/min. Esto dio como resultado el **Compuesto 163A** (**CP163A**, confirmado, el primer isómero de elución, Tiempo de retención: 3.877min) y **Compuesto 163B** (CP163B**,** *confirmado*, el segundo isómero de elución, Tiempo de retención: 5.047min). MS: m/z: 641 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 164**



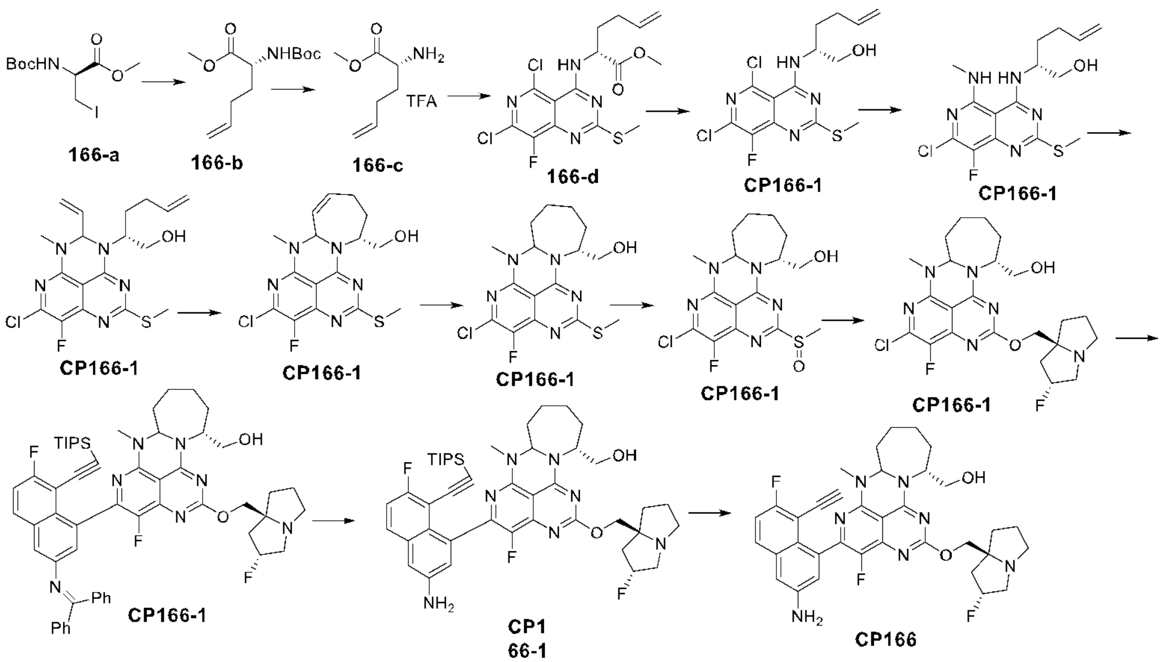

**Compuesto 164** (**CP164**, *confirmado*, MS m/z: 629 $[M+H]^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 165**



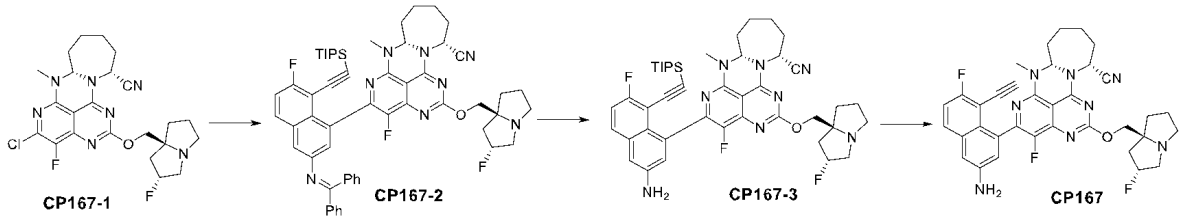

**Compuesto 165** (**CP165**, *confirmado*, MS: m/z: 664 [M+H]$^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 166**



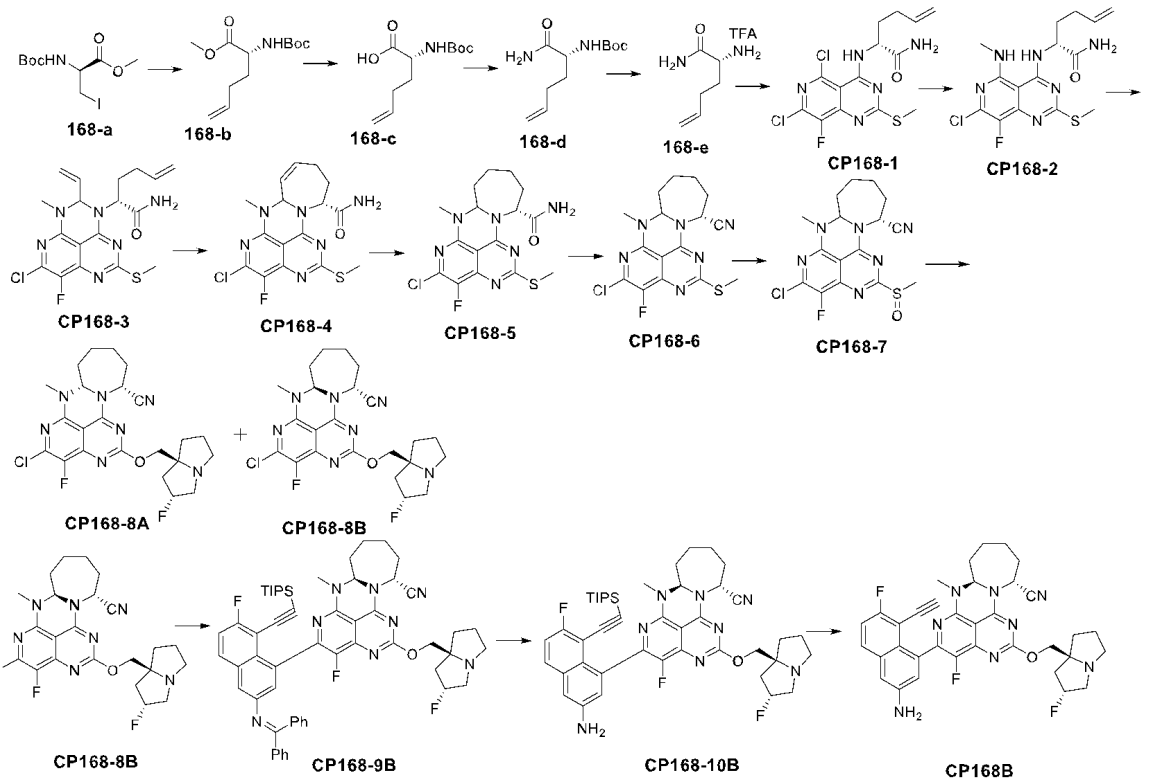

**Compuesto 166** (**CP166**, *confirmado*, MS m/z: 639 [M+H]$^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 167**



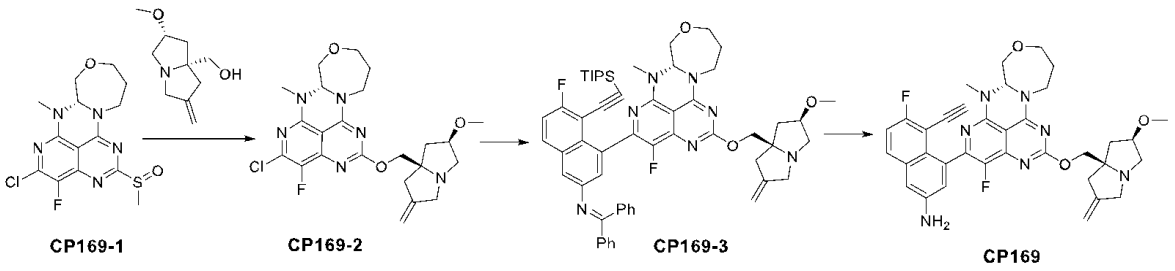

**Compuesto 167** (**CP167**, *confirmado*, MS: m/z: 644 $[M+H]^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 168**



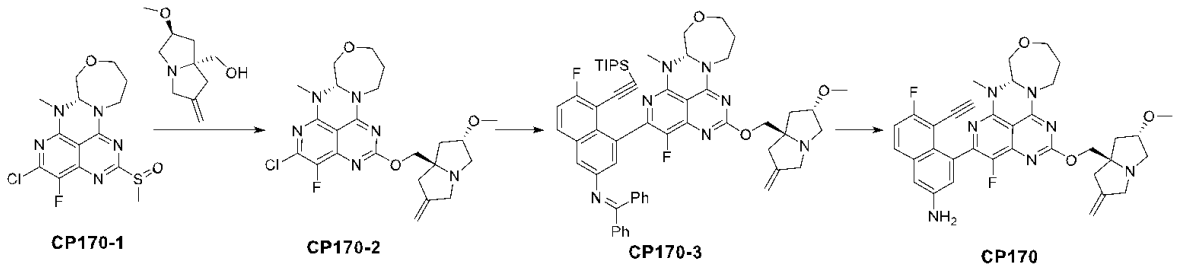

**Compuesto 168B** (**CP168B**, *confirmado*, MS: m/z: 639 $[M+H]^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 169**



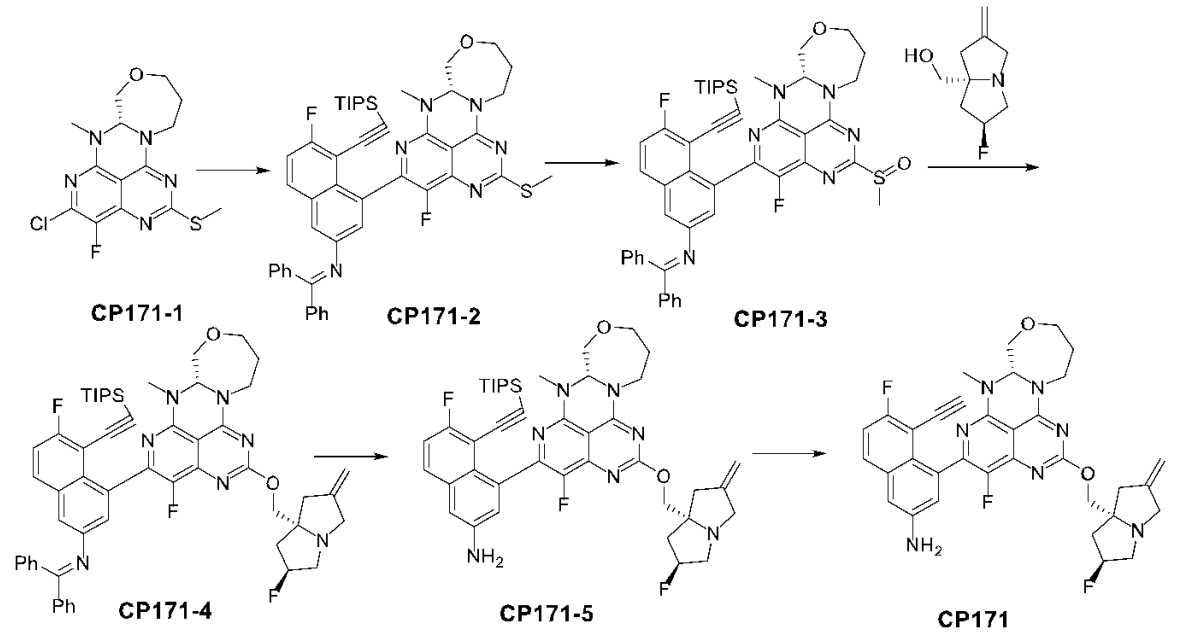
**Compuesto 169** (**CP169**, *confirmado*, MS: m/z: 640 $[M+H]^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 170**



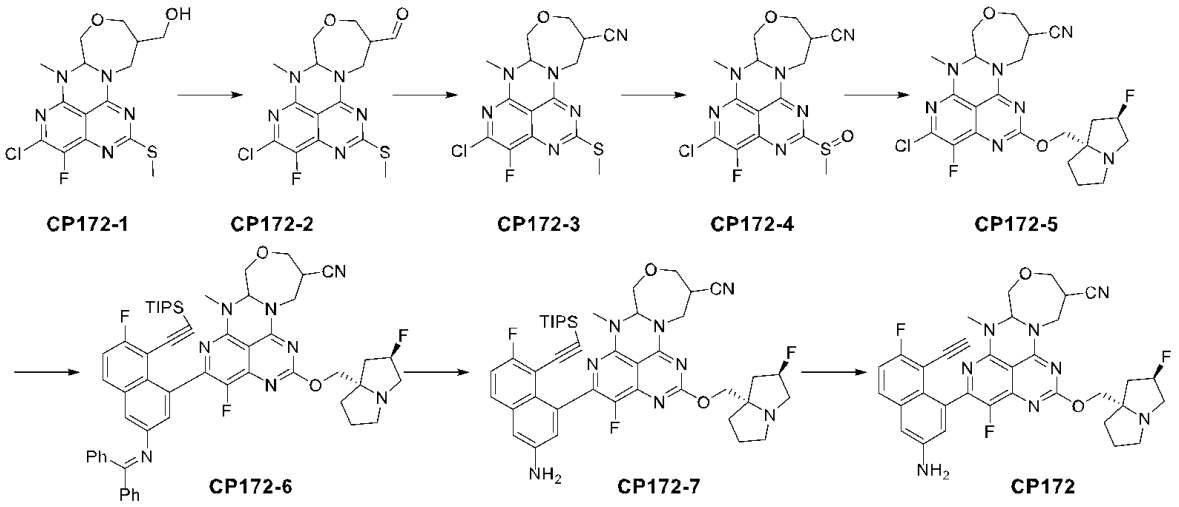

**Compuesto 170** (**CP170**, *confirmado*, MS: m/z: 640 $[M+H]^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 171**



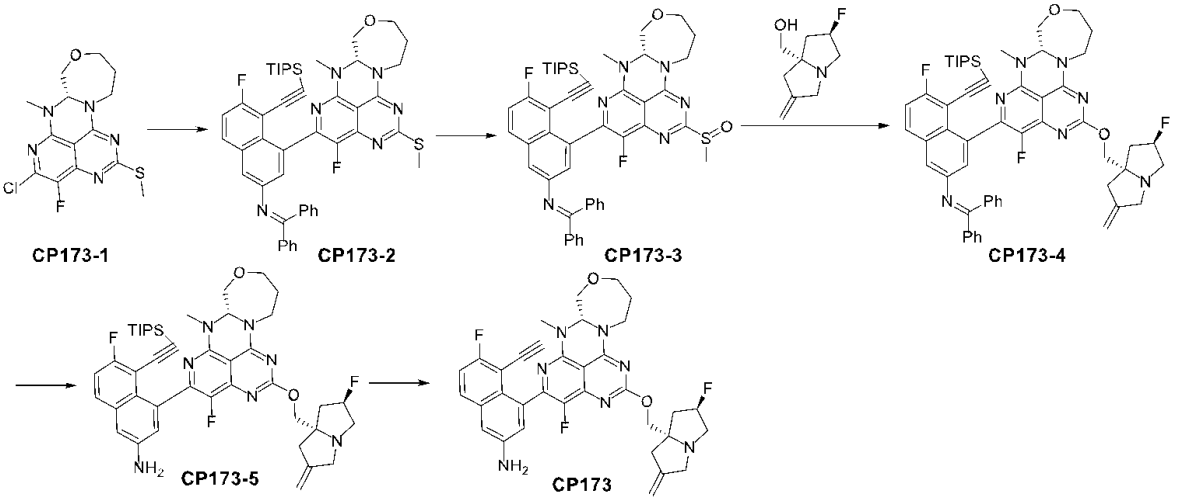

**Compuesto 171** (**CP171**, *confirmado*, MS: m/z: 628 $[M+H]^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 172**



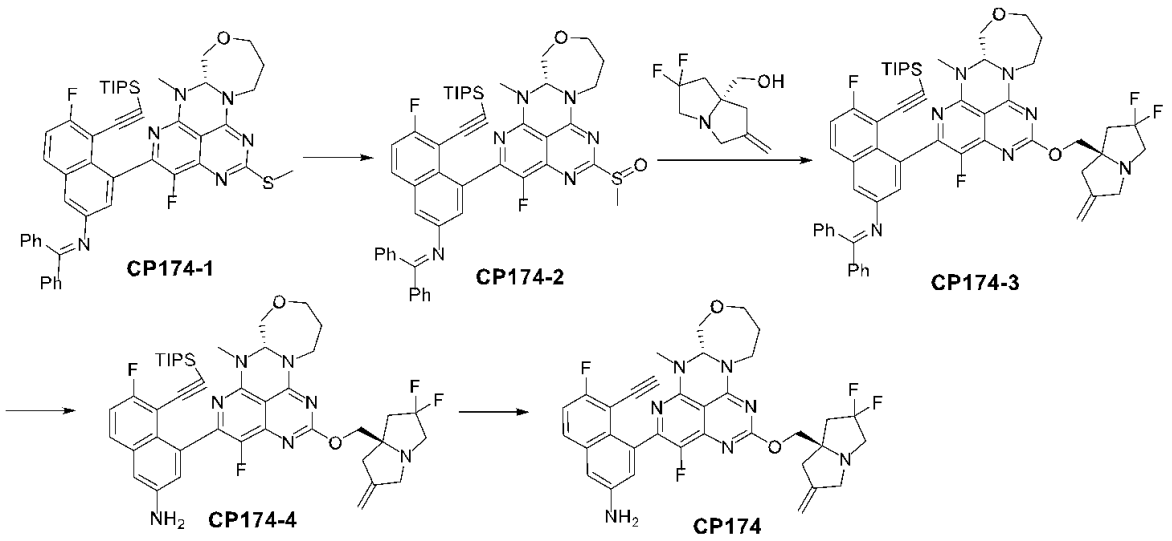

**Compuesto 172** (**CP172**, *confirmado*, MS m/z: 641 $[M+H]^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 173**



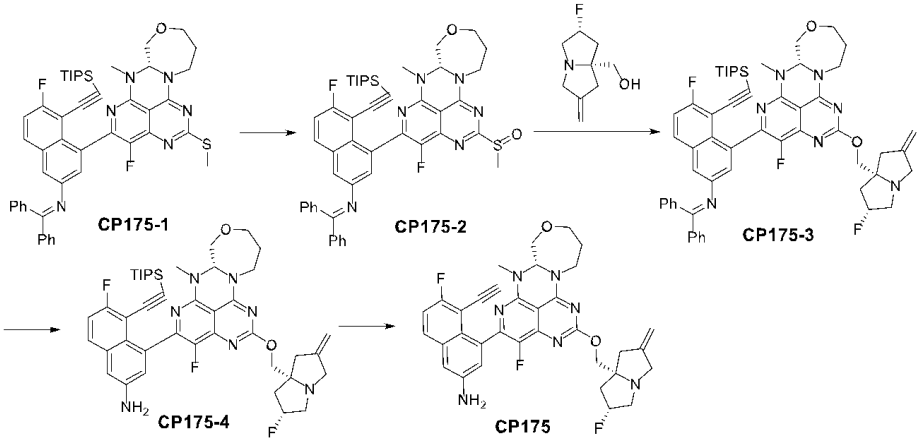

**Compuesto 173** (**CP173**, *confirmado*, MS: m/z: 628 $[M+H]^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 174**



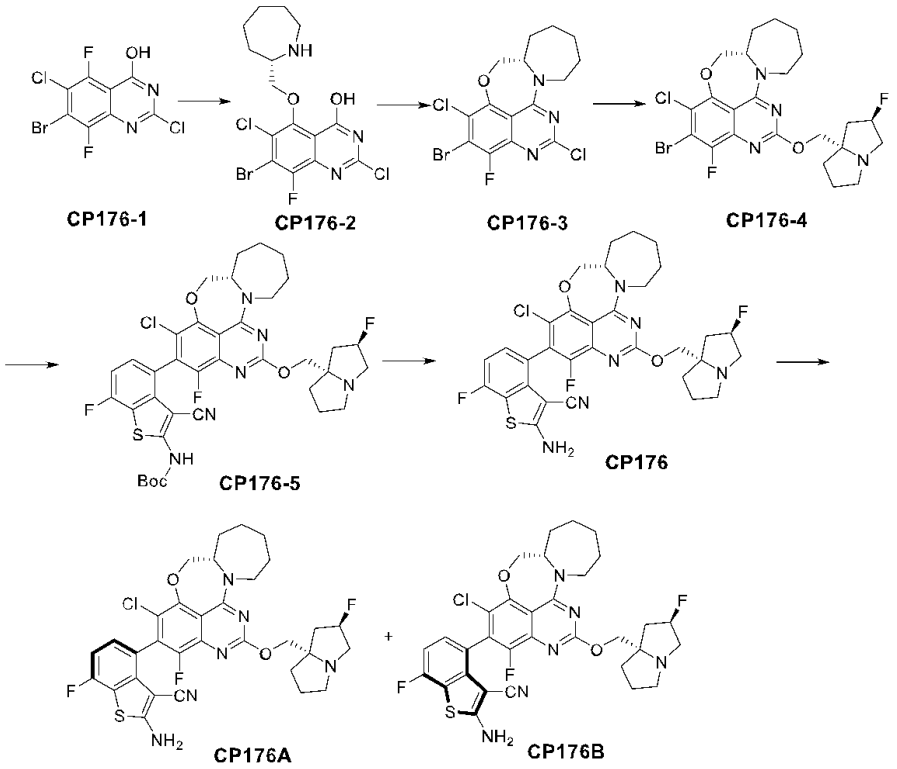

**Compuesto 174** (**CP174**, *confirmado*, MS: m/z: 646 $[M+H]^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 175**



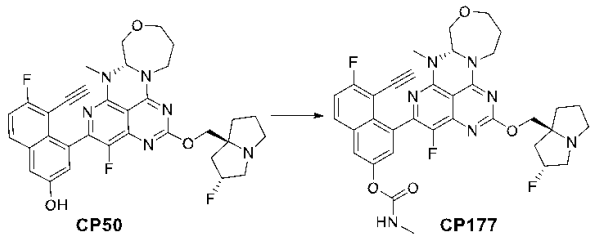

**Compuesto 175** (**CP175**, *confirmado*, MS: m/z: 628 $[M+H]^+$) se sintetizó de una manera similar al **CP46**.

**Ejemplo 176**




**Compuesto 176** (**CP176**) se sintetizó de una manera similar al **CP66** y separado por HPLC Prep (Agela Durashell C18, 30mm×250mm, 10 um, A: 0.05% de $NH_3 \bullet H_2O$ en agua, B: $CH_3CN$, Gradiente: 30% de B a 74% de B en 39 minutos a una velocidad de flujo de 40 mL/min, 240 nm) para obtener el **Compuesto 176A** (**CP176A**, *confirmado*)(1.2mg, sal de TFA) y **Compuesto 176B** (**CP176B**, **Compuesto 139**, *confirmado*)(1.0 mg). MS m/z: 655 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 177**




**Compuesto 177** (**CP177**) se sintetizó con el **CP50** y anhídrido o cloruro de acilo. **Compuesto 177** es el profármaco del **CP50**. Se observó que el **Compuesto 177** se convirtió en el ingrediente activo del ensayo *in vivo* **CP50**.

$^1H$ RMN de compuestos de ejemplo se lista en la siguiente tabla:

| Compuesto | $^1$H RMN |
|---|---|
| **Compuesto 10B** | $^1$H RMN (400MHz, MeOD) δ 7.68 (ddd, *J*=8.3, 5.9, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (td, *J*=9.0, 3.9 Hz, 1H), 7.01 (dt, *J*=9.1, 2.3 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.17 (dt, *J*=9.6, 4.6 Hz, 2H), 4.49 (ddd, *J*=17.1, 9.5, 4.1 Hz, 1H), 4.05-3.91 (m, 4H), 3.52 (ddd, *J*=24.8, 11.9, 10.1 Hz, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 2H), 3.10 (d, *J*= 12.8 Hz, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.27 (tt, *J*=20.5, 8.0 Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.07 (dd, *J*=7.7, 3.2 Hz, 1H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.81 (ddd, *J*=24.2, 16.2, 7.5 Hz, 3H). |
| **Compuesto 14A** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.82-7.61 (m, 1H), 7.39-7.24 (m, 1H), 7.10-6.97 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 5.41-5.16 (m, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.61-4.44 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 2H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.83 (d, 2H), 3.22-2.98 (m, 3H), 2.84 (d, 1H), 2.40-1.56 (m, 10H), 1.47-1.11 (m, 4H). |
| **Compuesto 14B** | $^1$H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (dt, *J*=35.3, 17.7 Hz, 1H), 7.12 (td, *J*=8.8, 5.7 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=4.0 Hz, 2H), 6.08 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 5.36-5.13 (m, 2H), 4.69 (dd, *J*=12.7, 3.6 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J*= 10.7, 4.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.76 (dd, *J*= 15.0, 12.2 Hz, 1H), 2.36-2.13 (m, 4H), 2.01-1.80 (m, 5H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.55 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.39-1.27 (m, 1H), 1.18 (s, 1H). |
| **Compuesto 30** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.84-7.69 (m, 1H), 7.42-7.26 (m, 1H), 7.16-6.90 (m, 2H), 5.57 (d, 2H), 5.06 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.71-4.36 (m, 6H), 3.97-3.61 (m, 5H), 3.15-2.97 (m, 1H), 2.39-1.92 (m, 6H), 1.86-1.58 (m, 4H), 1.23-1.09 (m, 3H). |
| **Compuesto 36** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.82-7.74 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.10-6.96 (m, 2H), 5.57 (d, 2H), 5.33-5.15 (m, 1H), 4.63-4.42 (m, 2H), 4.18-3.97 (m, 3H), 3.96-3.66 (m, 5H), 3.60-3.43 (m, 1H), 3.39-3.15 (m, 2H), 3.00 (d, 3H), 2.64-2.39 (m, 2H), 2.38-1.95 (m, 6H), 1.82-1.67 (m, 3H). |

| | |
|---|---|
| **Compuesto 38A** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.75 (dd, *J*=9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.33 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 5.62 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 5.29 (d, *J*=54.1 Hz, 1H), 4.68-4.52 (m, 1H), 4.50-4.36 (m, 2H), 4.26 (dd, *J*= 15.1, 10.6 Hz, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 4.04-3.92 (m, 3H), 3.67-3.48 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.10 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.04 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.84 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.38 (dt, *J*=21.1, 10.4 Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 3H), 1.82 (dd, *J*=23.0, 10.8 Hz, 3H), 1.73 (dd, *J*=6.5, 4.9 Hz, 3H). |
| **Compuesto 39B** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.78-7.63 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 7.07-6.95 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.40-4.72 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 4.17-3.89 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.79-3.52 (m, 3H), 3.18-2.75 (m, 7H), 2.18-1.16 (m, 6H). |
| **Compuesto 40A** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.81-7.67 (m, 1H), 7.37-7.23 (m, 1H), 7.11-6.93 (m, 2H), 5.65-5.51 (m, 2H), 5.39-5.18 (m, 2H), 4.98-4.76 (m, 1H), 4.49-4.36 (m, 1H), 4.19-3.88 (m, 3H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 5H), 3.03 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.16-1.89 (m, 5H), 1.88-1.69 (m, 6H), 1.49-1.29 (m, 1H). |
| **Compuesto 41** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.78 (s, 1H), 7.77 (dd, *J*=9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.09-6.92 (m, 2H), 5.56 (d, *J*=51.2 Hz, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.60-4.48 (m, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.98-3.66 (m, 7H), 3.38-3.12 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 3H), 2.43-2.25 (m, 3H), 2.24-2.10 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.39-1.27 (m, 3H). |
| **Compuesto 42** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.99-10.53 (m, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.11-6.94 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.04-4.92 (m, 1H), 4.65-4.46 (m, 2H), 4.46-4.33 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.93-3.60{m, 5H), 3.43-3.21 (m, 3H), 3.17-3.00 (m, 3H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.23-2.09 (m, 2H), 2.09-1.86 (m, 3H), 1.22-1.13 (m, 3H). |
| **Compuesto 43** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.88 (m, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.13-6.99 (m, 2H), 5.67-5.43 (m, 1H), 5.02-4.91 (m, 1H), 4.62-4.50 (m, 2H), 4.46-4.31 (m, 1H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.91-3.64 (m, 5H), 3.42-3.23 (m, 3H), 3.14-3.07 (m, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.38-1.85 (m, 7H), 1.22-1.11 (m, 3H). |

| | |
|---|---|
| **Compuesto 45** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.82-7.74 (m, 1H), 6.98 (t, *J*=13.4 Hz, 2H), 5.57 (d, *J*=53.4 Hz, 2H), 5.37-5.29 (m, 1H), 4.57 (td, *J*=22.7, 12.0 Hz, 2H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.08-3.93 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.76 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 3.55 (ddd, *J*= 17.0, 12.1, 6.5 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J*=31.8, 11.4 Hz, 3H), 3.01 (d, *J*=4.4 Hz, 3H), 2.58 (d, *J*= 15.7 Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (d, *J*=27.1 Hz, 2H). |
| **Compuesto 46** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.81-7.64 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.05-6.91 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.43-5.15 (m, 1H), 4.55-4.23 (m, 1H), 4.22-3.86 (m, 4H), 3.85-3.37 (m, 3H), 3.24-3.00 (m, 4H), 3.00-2.94 (m, 3H), 2.91-2.73 (m, 2H), 2.39-1.90 (m, 4H), 1.92-1.64 (m, 3H), 1.17-0.92 (m, 3H). |
| **Compuesto 51** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.68-7.63 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.96 (d, *J*=1.6 Hz, 2H), 5.60 (s, 2H), 5.37-5.19 (m, 2H), 4.51-4.40 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.60-3.35 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.13-2.94 (m, 6H), 2.87 -2.78 (m, 1H), 2.30-2.03 (m, 3H), 1.99-1.71 (m, 5H). |
| **Compuesto 52B** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.80-7.60 (m, 1H), 7.44-7.14 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 1H), 6.99-6.82 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.42-5.29 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.22 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.18-3.93 (m, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.55 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J*=23.7, 16.1 Hz, 1H), 3.12 (s, 1H), 3.00 (d, *J*=3.3 Hz, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.20 (dd, *J*=23.9, 16.6 Hz, 1H), 2.15-1.92 (m, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.70-1.54 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 3H), 1.30 (s, 1H), 1.25 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 1.23-1.20 (m, 1H). |
| **Compuesto 53** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.75 (s, 1H), 7.82-7.70 (m, 1H), 7.33 (td, *J*=9.0, 5.1 Hz, 1H), 7.09-6.93 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.42-5.32 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 5.19-4.99 (m, 2H), 4.66-4.48 (m, 3H), 3.89-3.55 (m, 5H), 3.35-3.21 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.39-2.26 (m, 3H), 2.25-2.10 (m, 3H), 2.07-1.85 (m, 2H). |
| **Compuesto 54B** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.84-7.71 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.22-5.14 (m, 1H), 4.67 -4.32 (m, 4H), 3.95-3.68 (m, 3H), 3.40-3.17 (m, 2H), 3.06-2.92 (m, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 3H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.91-1.56 (m, 5H), 1.57-1.39 (m, 1H), 1.36-1.13 (m, 2H). |

| | |
|---|---|
| **Compuesto 55** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$-$d_6$) δ 7.83-7.68 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 1H), 7.08-6.94 (m, 2H), 5.67-5.53 (m, 2H), 5.49-5.38 (m, 1H), 5.07-4.90 (m, 1H), 4.27-4.04 (m, 4H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.85-3.69 (m, 2H), 3.29-3.05 (m, 2H), 3.01 (d, *J*=7.9 Hz, 3H), 2.36-1.69 (m, 6H), 1.69-1.32 (m, 1H), 1.30-1.17 (m, 1H), 0.99-0.78 (m, 1H). |
| **Compuesto 56A** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.77-7.69 (m, 1H), 7.40-7.23 (m, 1H), 7.06-6.92 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.37 -5.17 (m, 2H), 4.44-4.30 (m, 1H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.60-3.43 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.99-2.95 (m, 3H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 5H), 1.71-1.55 (m, 2H). |
| **Compuesto 58** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.74 (dd, *J*=9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J*=24.1, 3.5 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.46-5.12 (m, 3H), 4.27-4.11 (m, 2H), 4.10 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J*=30.7, 15.9, 7.9 Hz, 2H), 3.58 (t, *J*=11.3 Hz, 1H), 3.18-3.00 (m, 3H), 2.98 (d, *J*=4.6 Hz, 3H), 2.84 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J*=14.7, 9.4 Hz, 1H), 2.04 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.90 (t, *J*=14.5 Hz, 2H), 1.80 (dd, *J*=9.7, 6.9 Hz, 5H), 1.69 (s, 1H). |
| **Compuesto 59A** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.82 (s, 1H), 7.77 (dd, *J*=9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.34 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.33-5.18 (m, 2H), 4.63-4.51 (m, 2H), 4.51-4.39 (m, 2H), 4.32 (dd, *J*=12.4, 9.3 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.91 (dd, *J*=16.3, 10.3 Hz, 2H), 3.78 (m, 3H), 3.58-3.42 (m, 1H), 3.32 (d, *J*=9.7 Hz, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.99 (dd, *J*= 17.7, 4.3 Hz, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.41-2.28 (m, 2H), 2.24-1.93 (m, 4H). |
| **Compuesto 60** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.78-7.69 (m, 1H), 7.31 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.06-6.93 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 5.27 (d, *J*=54.5 Hz, 1H), 5.17-5.03 (m, 1H), 4.14-3.96 (m, 4H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 3.02-2.94 (m, 4H), 2.91-2.73 (m, 2H), 2.72-2.56 (m, 1H), 2.26-1.92 (m, 5H), 1.90-1.66 (m, 3H), 1.03-0.95 (m, 1H), 0.69-0.56 (m, 1H), 0.56-0.39 (m, 2H), 0.35-0.20 (m, 1H). |

| | |
|---|---|
| **Compuesto 64** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.76 (dd, *J*=9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.33 (td, *J*=9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 5.70-5.53 (m, 2H), 5.27 (d, *J*=54.7 Hz, 1H), 4.67-4.52 (m, 1H), 4.49-4.34 (m, 1H), 4.28-3.87 (m, 6H), 3.68-3.40 (m, 1H), 3.14-2.94 (m, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.68-2.54 (m, 1H), 2.30-1.89 (m, 5H), 1.90-1.68 (m, 3H), 1.38-1.12 (m, 2H), 0.69-0.53 (m, 1H), 0.55-0.37 (m, 2H), 0.39-0.24 (m, 1H). |
| **Compuesto 74** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.80-7.65 (m, 1H), 7.31 (td, *J*=9.0, 3.8 Hz, 1H), 7.10-6.90 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.25 (ddd, *J*= 10.3, 6.8, 3.7 Hz, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 4.31-4.14 (m, 2H), 4.07-3.84 (m, 2H), 3.62-3.43 (m, 5H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.99 (d, *J*=5.1 Hz, 3H), 2.36 (d, *J*=23.7 Hz, 4H), 2.33-2.16 (m, 3H), 1.96 (s, 1H), 0.63 (s, 2H), 0.41 (s, 2H).<br>$^{19}$FRMN (377MHz, DMSO-$d_6$) δ -113.36 (d, *J*= 18.2 Hz), -153.13--157.77 (m). |
| **Compuesto 75** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.99 (s, 2H), 7.32 (dd, *J*=7.9, 5.5 Hz, 1H), 7.04 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J*=30.5, 20.0 Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.13 (d, *J*= 10.4 Hz, 1H), 4.07 -3.84 (m, 3H), 3.51 (dd, *J*=22.3, 12.0 Hz, 1H), 3.12-2.97 (m, 6H), 2.83 (dd, *J*=14.9, 8.6 Hz, 1H), 2.19 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 2.15 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.06 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 2.03-1.88 (m, 3H), 1.87-1.68 (m, 3H). |
| **Compuesto 80** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.78-7.72 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.69-5.54 (m, 3H), 5.27 (d, *J*=53.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.16-3.92 (m, 2H), 3.17-3.05 (m, 5H), 3.01 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.35-2.09 (m, 3H), 2.09-1.93 (m, 4H), 1.88-1.71 (m, 3H), 1.53-1.48 (m, 2H). |
| **Compuesto 83** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.79 (ddd, *J*=9.4, 5.9, 3.8 Hz, 1H), 7.34 (td, *J*=9.0, 5.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.32-5.20 (m, 1H), 5.16-4.90 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 2H), 4.41 (t, *J*= 15.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.85-3.68 (m, 2H), 3.38-3.19 (m, 2H), 3.03-2.86 (m, 3H), 2.69-2.51 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.34 (dd, *J*=21.1, 15.7 Hz, 2H), 2.26-2.10 (m, 3H), 2.02 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.52 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 1.23 (s, 1H). |

| | |
|---|---|
| **Compuesto 85** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.73 (dt, *J*=9.6, 4.9 Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 1H), 7.15-6.94 (m, 2H), 6.02 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.28 (d, *J*=53.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J*=33.7, 14.2 Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 4.05 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.09 (q, *J*= 14.1 Hz, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.83 (d, *J*=5.4 Hz, 3H), 2.36 (t, *J*= 14.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 2H), 2.03 (d, *J*=17.0 Hz, 2H), 1.96-1.81 (m, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.63 (dd, *J*=14.7, 6.8 Hz, 1H), 1.53-1.39 (m, 1H), 1.40-1.18 (m, 2H). |
| **Compuesto 86** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.73 (dd, *J*=9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J*=17.4, 8.4 Hz, 1H), 7.18-6.95 (m, 2H), 6.01 (d, *J*=16.2 Hz, 1H), 5.72-5.45 (m, 2H), 5.27 (d, *J*=54.7 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J*=34.1, 15.0 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 4.03 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J*=22.1, 8.5 Hz, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 3.02 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.90 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 2.83 (d, *J*=5.5 Hz, 3H), 2.35 (t, *J*=13.9 Hz, 1H), 2.12 (s, 2H), 2.02 (d, *J*=16.5 Hz, 2H), 1.88 (d, *J*=26.2 Hz, 2H), 1.78 (dd, *J*=12.3, 7.8 Hz, 2H), 1.69-1.53 (m, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.19 (d, *J*=29.8 Hz, 1H), 1.03-0.88 (m, 2H). |
| **Compuesto 88** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.85-7.61 (m, 1H), 7.31 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.99 (t, *J*=14.7 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.29 (d, *J*=54.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.06 (t, *J*=10.7 Hz, 2H), 3.94 (d, *J*=55.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.08 (d, *J*=29.8 Hz, 3H), 2.91 (t, *J*=8.4 Hz, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.10 (d, *J*=26.7 Hz, 2H), 1.96 (d, *J*=25.6 Hz, 3H), 1.79 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 1.67-1.60 (m, 3H), 1.46 (d, *J*=11.8 Hz, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.15-0.96 (m, 1H), 0.88 (s, 1H). |
| **Compuesto 91A** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.79-7.70 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.09-5.92 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.79-5.70 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.29 (d, *J*=53.7 Hz, 1H), 4.81-4.63 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.92-3.68 (m, 1H), 3.18-2.95 (m, 6H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 1H), 2.26-1.69 (m, 10H). |
| **Compuesto 91B** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.79-7.71 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.08-5.92 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.80-5.71 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.28 (d, *J*=53.7 Hz, 1H), 4.79-4.64 (m, 1H), 4.11-3.96 (m, 2H), 3.93-3.70 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 4H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 1H), 2.26-1.98 (m, 4H), 1.95-1.73 (m, 5H). |

| | |
|---|---|
| **Compuesto 92A** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.73 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=13.2 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.42-5.12 (m, 2H), 4.90-4.49 (m, 1H), 4.16 (d, *J*=44.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.81 (dd, *J*=91.3, 31.1 Hz, 2H), 3.56-3.37 (m, 3H), 3.07 (d, *J*=24.6 Hz, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.82 (d, *J*=24.9 Hz, 2H), 1.74 (d, *J*=37.0 Hz, 2H), 1.23 (s, 1H). |
| **Compuesto 94** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.73 (dt, *J*=18.1, 9.1 Hz, 1H), 7.32 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J*=22.7, 6.5 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.38-5.09 (m, 2H), 4.16 (d, *J*=27.8 Hz, 1H), 4.14-3.90 (m, 4H), 3.69-3.44 (m, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.17 -2.78 (m, 7H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.23-1.69 (m, 9H). |
| **Compuesto 95** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.75 (dd, *J*=8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.31 (td, *J*=9.0, 4.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J*=22.2, 5.8 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.30 (dd, *J*=30.4, 23.2 Hz, 2H), 4.42 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.21-3.87 (m, 3H), 3.13-3.00 (m, 5H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.06 (dd, *J*=31.8, 21.3 Hz, 4H), 1.82 (ddd, *J*=33.4, 29.6, 17.3 Hz, 9H), 1.69 (s, 1H). |
| **Compuesto 99** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.78-7.63 (m, 2H), 7.31 (dd, *J*=10.3, 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 6.13-5.83 (m, 1H), 5.77-5.50 (m, 2H), 5.28 (dd, *J*=32.0, 20.9 Hz, 1H), 4.76 (dt, *J*= 13.6, 6.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*= 13.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J*= 17.7, 11.1 Hz, 1H), 4.15-3.86 (m, 2H), 3.74 (d, *J*=15.8 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J*=31.2, 22.5 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J*=6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.84 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 2.70-2.58 (m, 3H), 2.31 (d, *J*= 15.2 Hz, 1H), 2.23-1.94 (m, 2H), 1.90-1.69 (m, 3H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.37 (dq, *J*= 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.26 (d, *J*=25.5 Hz, 2H), 1.05-0.68 (m, 2H). |
| **Compuesto 100** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.74 (dd, *J*=9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.06-6.94 (m, 2H), 5.59 (d, *J*=3.5 Hz, 2H), 5.37-5.18 (m, 2H), 4.99 (dd, *J*=14.7, 5.8 Hz, 1H), 4.18 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 4.12-3.93 (m, 4H), 3.84-3.71 (m, 2H), 3.58-3.42 (m, 2H), 3.08 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.03-2.93 (m, 4H), 2.83 (dd, *J*= 14.5, 8.2 Hz, 1H), 2.33-2.01 (m, 4H), 2.00-1.66 (m, 9H). |
| **Compuesto 102** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.78-7.69 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.27-5.18 (m, 1H), 4.48-4.27 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 4.15-3.89 (m, 3H), 3.84-3.41 (m, 3H), 3.25-2.76 (m, 8H), 2.38-1.73 (m, 7H), 1.28-1.21 (m, 3H). |

| | |
|---|---|
| **Compuesto 104** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 7.78-7.69 (m, 1H), 7.31 (td, *J*=9.0, 3.9 Hz, 1H), 7.06-6.95 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.41-5.15 (m, 2H), 4.52-4.35 (m, 1H), 4.16-3.84 (m, 6H), 3.69-3.34 (m, 3H), 3.17 -2.96 (m, 3H), 2.93-2.76 (m, 1H), 2.74-2.52 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 4H), 1.90-1.68 (m, 3H). |
| **Compuesto 106B** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 7.80-7.60 (m, 2H), 7.41-7.18 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.48 (d, *J*=90.6 Hz, 2H), 5.22 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.90 (t, *J*=15.1 Hz, 1H), 4.22 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 4.02 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 3.87-3.67 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.94 (dd, *J*= 10.5, 5.5 Hz, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.16 (d, *J*=20.7 Hz, 2H), 2.10-1.94 (m, 4H), 1.94-1.69 (m, 5H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 1H). |
| **Compuesto 107A** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 7.74 (dd, *J*=9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.13-6.89 (m, 2H), 5.59 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.26-5.07 (m, 2H), 4.16-3.91 (m, 4H), 3.58-3.42 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 2H), 3.15-3.01 (m, 2H), 3.01-2.89 (m, 5H), 2.83 (dd, *J*=14.7, 8.4 Hz, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.22 (ddd, *J*=21.2, 13.7, 7.6 Hz, 1H), 2.12 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.02 (dt, *J*=12.3, 8.7 Hz, 2H), 1.95-1.66 (m, 3H), 0.97 (dd, *J*=17.0, 6.6 Hz, 6H). |
| **Compuesto 107B** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 7.74 (dd, *J*=9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.13-6.89 (m, 2H), 5.59 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.26-5.07 (m, 2H), 4.16-3.91 (m, 4H), 3.58-3.42 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 2H), 3.15-3.01 (m, 2H), 3.01-2.89 (m, 5H), 2.83 (dd, *J*=14.7, 8.4 Hz, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.22 (ddd, *J*=21.2, 13.7, 7.6 Hz, 1H), 2.12 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.02 (dt, *J*= 12.3, 8.7 Hz, 2H), 1.95-1.66 (m, 3H), 0.97 (dd, *J*= 17.0, 6.6 Hz, 6H). |
| **Compuesto 108A** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 7.85-7.61 (m, 1H), 7.31 (td, *J*=9.0, 5.1 Hz, 1H), 7.08-6.82 (m, 2H), 5.99-5.82 (m, 1H), 5.56 (d, *J*=30.9 Hz, 2H), 5.21 (t, *J*=37.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.10 (dd, *J*= 16.0, 8.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J*= 10.2, 5.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.72 (d, *J*= 17.4 Hz, 1H), 3.38 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 3.09 (d, *J*=13.5 Hz, 2H), 3.06-2.94 (m, 3H), 2.83 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 2.11 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 2.02 (d, *J*=23.0 Hz, 2H), 1.90-1.69 (m, 3H), 1.44-1.33 (m, 1H), 1.32-1.17 (m, 4H). |

| | |
|---|---|
| **Compuesto 109** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 7.74 (dd, *J*=9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.31 (td, *J*=9.0, 3.4 Hz, 1H), 7.07-6.94 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.42-5.13 (m, 2H), 4.53-4.38 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 3H), 3.61-3.46 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 2H), 3.02 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 2.99 (d, *J*=5.4 Hz, 3H), 2.82 (dd, *J*=14.8, 8.3 Hz, 1H), 2.36-2.17 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.06 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.83 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H). |
| **Compuesto 110** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 7.73 (dd, *J*=10.5, 4.3 Hz, 1H), 7.30 (td, *J*=9.0, 3.3 Hz, 1H), 6.98 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.58 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.28 (d, *J*=54.2 Hz, 1H), 5.05 (d, *J*=16.4 Hz 1H), 4.83 (dd, *J*=53.4, 4.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.23-4.01 (m, 2H), 3.95 (d, *J*= 10.2 Hz, 1H), 3.22-3.07 (m, 3H), 2.98 (d, *J*= 16.5 Hz, 4H), 2.83 (s, 1H), 2.07 (dd, *J*=43.8, 17.9 Hz, 5H), 1.91-1.58 (m, 7H), 1.53 (s, 1H). |
| **Compuesto 112** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 7.88-7.64 (m, 1H), 7.31 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.14-6.94 (m, 2H), 6.05 (d, *J*=5.3 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.27 (d, *J*=53.5 Hz, 1H), 5.01 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.24-3.90 (m, 3H), 3.13-2.96 (m, 6H), 2.84 (dd, *J*=13.5, 7.7 Hz, 3H), 2.17-1.94 (m, 4H), 1.93-1.71 (m, 3H). |
| **Compuesto 119** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 10.99-10.62 (m, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.92 (dd, *J*=9.2, 5.7 Hz, 1H), 7.54 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 1H), 5.58 (d, *J*=52.4 Hz, 2H), 5.33-5.20 (m, 1H), 4.63-4.44 (m, 2H), 4.15-3.98 (m, 2H), 3.97-3.64 (m, 5H), 3.61-3.44 (m, 1H), 3.39-3.17 (m, 2H), 3.11-2.92 (m, 3H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.25-1.97 (m, 4H), 1.82-1.67 (m, 3H). |
| **Compuesto 120** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 10.99-10.53 (m, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.11-6.94 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.04-4.92 (m, 1H), 4.65-4.46 (m, 2H), 4.46-4.33 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.93-3.60 (m, 5H), 3.43-3.21 (m, 3H), 3.17 -3.00 (m, 3H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.23-2.09 (m, 2H), 2.09-1.86 (m, 3H), 1.22-1.13 (m, 3H). |

| | |
|---|---|
| **Compuesto 121** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 10.86 (s, 1H), 7.89-7.69 (m, 1H), 7.33 (tt, *J*=26.4, 13.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*= 16.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.37-5.28 (m, 1H), 4.96 (d, *J*=9.8 Hz, 2H), 4.64-4.48 (m, 2H), 4.48-4.29 (m, 1H), 4.04-3.68 (m, 4H), 3.36-3.22 (m, 2H), 3.18-2.97 (m, 3H), 2.68-2.52 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.31 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 2.16 (ddd, *J*= 19.3, 13.4, 6.1 Hz, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.86-1.49 (m, 3H), 1.49-1.15 (m, 2H), 0.84 (ddd, *J*=52.3, 28.2, 6.9 Hz, 3H). |
| **Compuesto 125** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 7.85-7.62 (m, 1H), 7.33 (td, *J*=9.1, 4.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J*=17.0, 14.8 Hz, 2H), 5.32 (ddd, *J*=10.3, 6.7, 3.8 Hz, 2H), 5.22 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 4.62 (dd, *J*=12.0, 5.7 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J*=12.0, 4.6 Hz, 1H), 4.45 (ddd, *J*=18.2, 11.3, 7.4 Hz, 1H), 4.27-4.10 (m, 2H), 4.01 (ddd, *J*=13.3, 10.8, 4.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.90 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 3.69-3.47 (m, 2H), 3.45-3.24 (m, 2H), 3.18 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.00 (t, *J*=6.9 Hz, 3H), 2.91 (dd, *J*= 16.0, 6.9 Hz, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.27 (dd, *J*=22.1, 16.1 Hz, 2H), 2.19-2.06 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 3H). |
| **Compuesto 127** | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$- $d_6$) $\delta$ 7.71-7.63 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 2H), 7.02-6.91 (m, 1H), 5.58 (d, *J*=52.2 Hz, 1H), 5.35-5.21 (m, 1H), 4.63-4.45 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.89 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 3.84-3.66 (m, 3H), 3.57-3.39 (m, 1H), 3.38-3.16 (m, 2H), 3.01 (d, *J*=2.9 Hz, 3H), 2.68-2.52 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.43 -2.29 (m, 3H), 2.29-2.15 (m, 2H), 2.15-1.89 (m, 3H), 1.75 (t, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.91-0.75 (m, 3H). |

**Experimentos Farmacológicos**

**1. Ensayo de intercambio de nucleótidos catalizado por SOS1**

La actividad de inhibición de cada uno de los compuestos en la forma K-Ras de GDP se evaluó mediante ensayos de intercambio de nucleótidos catalizados por SOS1. En este ensayo se usaron las proteínas K-Ras G12D y K-Ras G12V.

K-Ras (H es etiqueta, aa 1-169) precargado con GDP se preincubó con cada uno de los compuestos en presencia de GDP 10 nM en una placa de 384 pocillos (Greiner) durante 15 minutos, se adicionó SOS1 ExD purificado (etiqueta Flag, aa 564-1049), BODIPY ™FL GTP (Invitrogen) y anticuerpo monoclonal anti 6HIS-Tb cryptate Gold (Cisbio) a los pocillos de ensayo y se incubó durante 4 horas a 25 °C. La concentración final para cada componente en los pocillos de ensayo se muestra en la **Tabla 1**. Los pozos que contienen el mismo porcentaje

de DMSO sirvieron como control de vehículo, y los pozos sin K-Ras sirvieron como control bajo. Las señales TR-FRET se leyeron en el lector de microplacas multimodo Tecan Spark. Los parámetros fueron F486: Excitación 340nm, Emisión 486nm, Tiempo de retardo 100 µs, Tiempo de integración 200 µs; F515: Excitación 340nm, Emisión 515nm, Tiempo de retardo 100 µs, Tiempo de integración 200 µs. Las relaciones TR-FRET para cada pocillo individual se calcularon mediante la ecuación: Relación TR-FRET = (Señal F515/Señal F486) *10000. El porcentaje de activación de los pocillos tratados con compuestos se normalizó entre el control del vehículo y el control negativo (% de Activación = (relación TR-FRET $_{\text{Compuesto tratado}}$ - relación TR-FRET $_{\text{Control negativo}}$) / (relación TR-FRET $_{\text{Control del Vehículo}}$ - relación TR-FRET $_{\text{Control negativo}}$) *100%). Los datos se analizaron ya sea ajustando un modelo logístico de 4 parámetros o por Excel para calcular los valores de $IC_{50}$. Los resultados se muestran en la siguiente **Tabla 3**.

**Tabla 1**

| **Proteínas KRAS** | **Conc. KRAS** | **Conc. GDP** | **Conc. BODIPY™ FL GTP** | **Conc. SOS1 ExD** | **Conce. Mab Anti 6HIS-Tb cryptate Gold** |
|---|---|---|---|---|---|
| GDP-KRAS G12D | 1.5 nM | 5 nM | 80 nM | 0.5 µM | 52.5 ng/mL |
| GDP-KRAS G12V | 1.5 nM | 5 nM | 80 nM | 0.5 µM | 52.5 ng/mL |

**2. Ensayo de interacción GTP-K-Ras y cRAF**

La actividad de inhibición de cada uno de los compuestos en la forma K-Ras de GTP se evaluó mediante ensayos de interacción GppNp-K-Ras y cRAF. GppNp es un análogo de GTP. En este ensayo se usaron las proteínas K-Ras G12D y K-Ras G12V.

K-Ras (H es etiqueta, aa 1-169) precargado con GppNp se preincubó con cada uno de los compuestos en presencia de 200 µM de GTP en una placa de 384 pocillos (Greiner) durante 15 minutos, se adicionó cRAF RBD (etiqueta GST, aa 50-132, CreativeBioMart), anticuerpo monoclonal anti GST-d2 (Cisbio) y anticuerpo monoclonal anti 6HIS-Tb cryptate Gold (Cisbio) a los pocillos de ensayo y se incubaron durante 2 horas a 25°C. La concentración final para cada componente en los pocillos de ensayo se muestra en la **Tabla 2**. Los pozos que contienen el mismo porcentaje de DMSO sirvieron como control de vehículo, y los pozos sin K-Ras sirvieron como control negativo. Las señales HTRF se leyeron en el lector de microplacas multimodo Tecan Spark y las relaciones HTRF se calcularon según las instrucciones del fabricante. El porcentaje de activación de los pocillos tratados con compuestos se normalizó entre el control del vehículo y el control negativo (% de activación= (relación de $HTRF_{\text{Compuesto tratado}}$-relación de $HTRF_{\text{Control negativo}}$) / (relación de $HTRF_{\text{Control del}}$

$_{vehículo}$-relación de $HTRF_{Control\ negativo}$) *100%). Los datos se analizaron ya sea ajustando un modelo logístico de 4 parámetros o por Excel para calcular los valores de $IC_{50}$. Los resultados se muestran en la siguiente **Tabla 3**.

**Tabla 2**

| Proteínas KRAS | Conc. KRAS | Conce. cRAF RBD | Conc. GTP | Conce. Mab Anti 6HIS-Tb cryptate Gold | Conc. Mab Anti GST-d2 |
|---|---|---|---|---|---|
| GppNp-KRAS G12D | 5 nM | 35 nM | 100 μM | 52.5 ng/mL | 1 μg/mL |
| GppNp-KRAS G12V | 8 nM | 35 nM | 100 μM | 52.5 ng/mL | 1 μg/mL |

**Tabla 3**

| Compuesto | Análisis bioquímico, $IC_{50}$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | KRAS G12D | | KRAS G12V | |
| | GDP | GppNp | GDP | GppNp |
| **Compuesto 1** | 0.724 | 91.0 | 0.606 | 157 |
| **Compuesto 2** | 1.69 | 195 | 1.19 | 252 |
| **Compuesto 3** | 2.95 | 415 | 1.88 | 660 |
| **Compuesto 4** | 2.58 | 164 | 2.04 | 292 |
| **Compuesto 5A** | 1.82 | 104 | 1.12 | 130 |
| **Compuesto 5B** | 1.62 | 80.8 | 0.860 | 161 |
| **Compuesto 6A** | 1.24 | 497 | 3.37 | |
| **Compuesto 6B** | 3.83 | 808 | 3.82 | |
| **Compuesto 7** | 0.555 | 29.5 | 0.282 | 58.6 |
| **Compuesto 8** | 1.03 | 66.4 | 0.550 | 200 |
| **Compuesto 9** | 2.74 | 14.1 | 1.54 | 18.4 |
| **Compuesto 10** | 2.51 | 57.1 | 2.01 | 54.9 |
| **Compuesto 11** | 3.49 | 172 | 2.62 | 366 |
| **Compuesto 11B** | 5.69 | 233 | 3.92 | 311 |
| **Compuesto 10B** | 0.766 | 44.2 | 0.538 | 52.1 |
| **Compuesto 12** | 12.8 | | 5.57 | |
| **Compuesto 13** | 1.21 | 90.6 | 0.978 | 187 |
| **Compuesto 14B** | 1.67 | 98.5 | 1.96 | 153 |
| **Compuesto 15** | 1.98 | 391 | 2.26 | >1000 |
| **Compuesto 16** | 29.7 | 651 | 15.2 | >1000 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Compuesto 18A** | 5.42 | | 4.72 | |
| **Compuesto 19** | 0.746 | | 0.534 | |
| **Compuesto 20** | 1.12 | 229 | 1.53 | 534 |
| **Compuesto 21** | 0.767 | 82.4 | 0.53 | 103 |
| **Compuesto 22** | 6.97 | | 5.16 | |
| **Compuesto 23** | 30.0 | | 36.2 | |
| **Compuesto 25** | 2.58 | 306 | 2.97 | 1000 |
| **Compuesto 26A** | 2.30 | 109 | 2.57 | 220 |
| **Compuesto 26B** | 0.551 | 63.2 | 0.839 | 120 |
| **Compuesto 27A** | 47.8 | >1000 | 65.1 | >1000 |
| **Compuesto 27B** | 2.51 | 174 | 2.69 | 563 |
| **Compuesto 29** | 13.0 | | 18.1 | |
| **Compuesto 29** | 29.5 | | 39.5 | |
| **Compuesto 30** | 10.3 | 191 | 9.03 | 466 |
| **Compuesto 32** | 3.69 | | 2.10 | |
| **Compuesto 33** | 0.866 | 99.9 | 0.890 | 223 |
| **Compuesto 34** | 1.31 | 50.0 | 0.798 | 68.1 |
| **Compuesto 35** | 3.53 | 155 | 2.78 | 637 |
| **Compuesto 36** | 0.339 | 19.70 | 0.189 | 30.4 |
| **Compuesto 37** | 0.867 | 42.0 | 0.535 | 62.1 |
| **Compuesto 38A** | 0.460 | 51.9 | 0.292 | 75.6 |
| **Compuesto 38B** | 1.05 | 174 | 0.397 | 685 |
| **Compuesto 39A** | 1.01 | 46.1 | 0.667 | 142 |
| **Compuesto 39B** | 1.80 | 189 | 1.22 | 226 |
| **Compuesto 40A** | 0.875 | 9.42 | 0.912 | 36.4 |
| **Compuesto 40B** | 1.55 | 162 | 7.01 | 705 |
| **Compuesto 41** | 5.51 | 376 | 4.31 | >1000 |
| **Compuesto 42** | 1.09 | 23.3 | 0.801 | 26.4 |
| **Compuesto 43** | 185 | >1000 | 98.5 | >1000 |
| **Compuesto 44** | 2.07 | 95.6 | 0.635 | 208 |
| **Compuesto 45** | 0.796 | 63.8 | 0.319 | 85.3 |
| **Compuesto 46** | 3.28 | 69.8 | 1.97 | 107 |
| **Compuesto 47** | 1.25 | 71.8 | 0.945 | 163 |
| **Compuesto 48** | 0.759 | 35.8 | 0.595 | 55.4 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Compuesto 49** | 2.10 | 48.1 | 3.38 | 99.8 |
| **Compuesto 50** | 0.750 | 3.53 | 0.697 | 4.37 |
| **Compuesto 51** | 0.792 | 64.4 | 0.842 | 103 |
| **Compuesto 52** | 2.83 | 146 | 1.34 | 363 |
| **Compuesto 52B** | 3.25 | 302 | 1.97 | 622 |
| **Compuesto 53** | 6.82 | 989 | 7.14 | >1000 |
| **Compuesto 54A** | 341 | >1000 | 40.2 | >1000 |
| **Compuesto 54B** | 1.09 | 29.3 | 1.08 | 123 |
| **Compuesto 55** | 2.49 | 93.9 | 3.38 | 290 |
| **Compuesto 56B** | 2.10 | 63.9 | 1.45 | 158 |
| **Compuesto 57** | 0.536 | 29.2 | 0.279 | 59.2 |
| **Compuesto 58** | 1.04 | 34.0 | 0.830 | 124 |
| **Compuesto 59** | 1.77 | 101 | 1.02 | 160 |
| **Compuesto 60** | 1.55 | 140 | 0.597 | 113 |
| **Compuesto 61** | 1.14 | 24.2 | 1.33 | 114 |
| **Compuesto 62A** | 703 | >1000 | 389 | >1000 |
| **Compuesto 62B** | 0.548 | 21.6 | 0.887 | 63.7 |
| **Compuesto 63** | 0.839 | 7.27 | 0.769 | 10.4 |
| **Compuesto 64** | 0.367 | 75.7 | 0.259 | 75.1 |
| **Compuesto 65** | 2.08 | 230 | 0.601 | 270 |
| **Compuesto 66A** | 169 | | 331 | |
| **Compuesto 66B** | 0.983 | 4.06 | 0.924 | 8.62 |
| **Compuesto 67** | 1.72 | 59.9 | 1.36 | 113 |
| **Compuesto 68** | 2.18 | 187 | 3.49 | 356 |
| **Compuesto 69** | 3.56 | 302 | 3.18 | 265 |
| **Compuesto 70** | 2.07 | 426 | 1.90 | 1000 |
| **Compuesto 71** | 1.55 | 1000 | 2.23 | >1000 |
| **Compuesto 72** | 3.17 | 105 | 3.50 | 257 |
| **Compuesto 73** | 1.49 | 140 | 1.02 | 503 |
| **Compuesto 74** | 3.40 | 243 | 2.07 | 344 |
| **Compuesto 75** | 5.62 | 386 | 4.00 | 880 |
| **Compuesto 76** | 2.84 | 96.3 | 1.14 | 118 |
| **Compuesto 77** | 7.63 | 177 | 15.1 | 1000 |
| **Compuesto 78** | 21.3 | >1000 | 10.0 | >1000 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Compuesto 79** | 3.98 | 240 | 3.00 | 542 |
| **Compuesto 80** | 10.6 | 314 | 12.2 | >1000 |
| **Compuesto 81** | 78.8 | >1000 | 89.3 | >1000 |
| **Compuesto 82** | 3.63 | >1000 | 116 | >1000 |
| **Compuesto 83** | 0.712 | 23.1 | 1.45 | 104 |
| **Compuesto 84** | 5.29 | 115 | 2.59 | 146 |
| **Compuesto 85** | 8.56 | >1000 | 3.81 | >1000 |
| **Compuesto 86** | 10.3 | >1000 | 9.94 | >1000 |
| **Compuesto 87** | 33.3 | 882 | 29.9 | >1000 |
| **Compuesto 88** | 0.643 | 23.5 | 0.579 | 120 |
| **Compuesto 89** | 0.641 | 5.93 | 0.495 | 23.8 |
| **Compuesto 90** | 3.72 | 190 | 1.28 | 898 |
| **Compuesto 91A** | 2.02 | 114 | 1.81 | 427 |
| **Compuesto 91B** | 104 | >1000 | 108 | >1000 |
| **Compuesto 92A** | 9.92 | 341 | 3.50 | 686 |
| **Compuesto 92B** | 3.08 | 339 | 1.70 | >1000 |
| **Compuesto 93A** | 11.1 | 593 | 21.3 | >1000 |
| **Compuesto 94** | 1.17 | 224 | 0.576 | 204 |
| **Compuesto 95** | 0.561 | 8.34 | 0.727 | 27.3 |
| **Compuesto 96** | 18.7 | >1000 | 10.2 | >1000 |
| **Compuesto 97** | 3.42 | 86.6 | 3.88 | 654 |
| **Compuesto 99** | 7.13 | 262 | 3.48 | 735 |
| **Compuesto 100** | 9.91 | 647 | 3.78 | 1000 |
| **Compuesto 101** | 8.39 | 1000 | 5.64 | >1000 |
| **Compuesto 102** | 7.13 | 136 | 3.04 | 177 |
| **Compuesto 103** | 3.45 | 214 | 1.79 | 101 |
| **Compuesto 104** | 9.19 | >1000 | 17.6 | >1000 |
| **Compuesto 105** | 44.1 | >1000 | 19.5 | >1000 |
| **Compuesto 106A** | 630 | >1000 | 226 | >1000 |
| **Compuesto 106B** | 1.45 | 47.4 | 1.45 | 225 |
| **Compuesto 107A** | 34.4 | >1000 | 14.6 | >1000 |
| **Compuesto 107B** | 142 | >1000 | 63.9 | >1000 |
| **Compuesto 108A** | 3.32 | 106 | 2.95 | 214 |
| **Compuesto 109** | 0.921 | 34.4 | 0.851 | 56.9 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Compuesto 110** | 2.87 | 244 | 2.97 | >1000 |
| **Compuesto 111** | 8.97 | >1000 | 4.93 | >1000 |
| **Compuesto 112** | 33.4 | 921 | 21.6 | >1000 |
| **Compuesto 113** | 4.62 | 623 | 3.81 | 513 |
| **Compuesto 114** | 3.73 | 295 | 2.08 | 747 |
| **Compuesto 115** | 2.56 | 67.4 | 3.55 | 316 |
| **Compuesto 116** | 6.76 | 65.8 | 3.55 | 203 |
| **Compuesto 117** | 5.88 | 702 | 3.37 | 884 |
| **Compuesto 118** | 11.2 | 1000 | 11.7 | >1000 |
| **Compuesto 119** | 1.53 | 71.1 | 0.815 | 233 |
| **Compuesto 120** | 1.96 | 134 | 1.98 | 467 |
| **Compuesto 121** | 2.94 | 170 | 3.89 | 707 |
| **Compuesto 122** | 2.68 | 174 | 1.39 | 169 |
| **Compuesto 123B** | 13.9 | 358 | 4.68 | >1000 |
| **Compuesto 123A** | 217 | >1000 | 71.3 | >1000 |
| **Compuesto 123D** | 0.994 | 54.3 | 0.857 | 209 |
| **Compuesto 123C** | 169 | >1000 | 114 | >1000 |
| **Compuesto 124** | 8.98 | 403 | 6.68 | >1000 |
| **Compuesto 125** | 1.34 | 25.0 | 0.664 | 34.3 |
| **Compuesto 126** | 5.04 | 255 | 5.45 | >1000 |
| **Compuesto 127** | 3.87 | 299 | 2.13 | >1000 |
| **Compuesto 132** | 3.39 | 78.4 | 3.01 | 224 |
| **Compuesto 134** | 1.75 | 21.6 | 1.44 | 50.4 |
| **Compuesto 135** | 1.25 | 55.8 | 1.07 | 88.8 |
| **Compuesto 136** | 115 | >1000 | 101 | >1000 |
| **Compuesto 137** | 1.86 | 210 | 1.84 | 486 |
| **Compuesto 138** | 2.51 | 150 | 1.52 | 469 |
| **Compuesto 139** | 19.6 | 1000 | 21.6 | >1000 |
| **Compuesto 140** | 13.8 | >1000 | 7.11 | >1000 |
| **Compuesto 142** | 233 | >1000 | 65.4 | >1000 |
| **Compuesto 143** | 2.51 | 246 | 2.94 | 631 |
| **Compuesto 144** | 1.14 | 11.2 | 1.41 | 26.2 |
| **Compuesto 145** | 2.55 | >1000 | 4.63 | >1000 |
| **Compuesto 148** | 287 | >1000 | 403 | >1000 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Compuesto 149** | 10.2 | >1000 | 5.08 | >1000 |
| **Compuesto 150** | 8.27 | >1000 | 7.35 | >1000 |
| **Compuesto 153** | 83.4 | >1000 | 13.7 | >1000 |
| **Compuesto 154** | 3.19 | 400 | 2.38 | 543 |
| **Compuesto 155A** | 161 | >1000 | 200 | >1000 |
| **Compuesto 155B** | 1.86 | 79.9 | 2.08 | 148 |
| **Compuesto 156A** | 3.40 | 126 | 1.98 | 440 |
| **Compuesto 156B** | 63.8 | >1000 | 37.8 | >1000 |
| **Compuesto 156C** | 1.82 | 32.7 | 2.15 | 336 |
| **Compuesto 158A** | 0.996 | 10.8 | 0.939 | 4.93 |
| **Compuesto 159A** | 8.72 | >1000 | 5.89 | >1000 |
| **Compuesto 159B** | 4.39 | 597 | 2.84 | 784 |
| **Compuesto 160** | 2.36 | 74.8 | 3.31 | 220 |
| **Compuesto 161** | 1.77 | 53.8 | 0.901 | 101 |
| **Compuesto 162** | 8.80 | 928 | 5.73 | >1000 |
| **Compuesto 163A** | 301 | >1000 | 423 | >1000 |
| **Compuesto 163B** | 0.879 | 8.04 | 1.04 | 18.3 |
| **Compuesto 164** | 4.68 | 274 | 4.18 | 750 |
| **Compuesto 165** | 10.4 | >1000 | 9.27 | >1000 |
| **Compuesto 166** | 1.15 | 74.2 | 1.55 | 146 |
| **Compuesto 167** | 8.54 | >1000 | 9.32 | >1000 |
| **Compuesto 168** | 503 | >1000 | 631 | >1000 |
| **Compuesto 169** | 1.67 | 164 | 3.33 | 245 |
| **Compuesto 170** | 8.14 | >1000 | 2.03 | >1000 |
| **Compuesto 171** | 5.36 | 198 | 3.58 | 164 |
| **Compuesto 172** | 12.9 | >1000 | 1.04 | >1000 |
| **Compuesto 173** | 1.27 | 56.8 | 1.63 | 79.3 |
| **Compuesto 174** | 67.6 | >1000 | 39.8 | >1000 |
| **Compuesto 175** | 1.14 | 61.7 | 1.28 | 79.2 |
| **Compuesto 176A** | 408 | >1000 | 473 | >1000 |
| **Compuesto 176B** | 1.16 | 7.44 | 1.01 | 18.1 |

**3. Ensayo Fosfo-ERK1/2 (THR202/TYR204) HTRF**

Se evaluó la actividad de inhibición de p-ERK (vía MAPK) de cada uno de los compuestos en las líneas celulares K-Ras G12D y K-Ras G12V indicadas en la **Tabla 4**.

**Tabla 4**

| Líneas celulares | Mutación de K-Ras | Densidad de siembra celular, célula/pocillo | Medio de cultivo | Medio de ensayo | Incubador celular |
|---|---|---|---|---|---|
| AGS | G12D | 60000 | F-12K, 10% de FBS | F-12K, 0.1% de FBS | 37°C, 5% de $CO_2$ |
| SW620 | G12V | 60000 | L-15, 10% de FBS | L-15, 0.1% de FBS | 37° C, 100% Aire |
| Capan-2 | G12V | 30000 | McCoy's 5a, 10% de FBS | McCoy's 5a, 0.1% de FBS | 37°C, 5% de $CO_2$ |

Cada una de las células en el medio de cultivo se sembró en placas de 96 pocillos a la densidad indicada en la **Tabla 4** y se colocó en una incubadora de células para incubar durante la noche. Al día siguiente, el medio de cultivo se removió y el compuesto diluido en medio de ensayo se adicionó a cada pocillo. Después de 2 horas de incubación en una incubadora de células, se removió el medio de ensayo en placas de 96 pocillos, se adicionó 50 µL de amortiguador de lisis complementado con reactivo de bloqueo 1X (Cisbio) y las placas se incubaron a 25°C durante 45 min con agitación. Se transfirieron 10 µL de lisados celulares de las placas de 96 pocillos a una placa de 384 pocillos (Greiner) que contiene 2.5 µL/pocillo de anticuerpos premezclados HTRF® (Cisbio 64AERPEH). La placa se incubó 4 horas a 25°C y se leyeron las señales HTRF en el lector de microplacas multimodo Tecan Spark. Los datos se analizaron usando un modelo logístico de 4 parámetros para calcular los valores de $IC_{50}$. Los resultados se muestran en la siguiente **Tabla 5**:

**Tabla 5**

| Compuesto | pERK, $IC_{50}$, nM | | |
|---|---|---|---|
| | AGS | SW620 | Capan-2 |
| **Compuesto 1** | 3.04 | 4.43 | 6.25 |
| **Compuesto 2** | 10.3 | 12.1 | |
| **Compuesto 3** | 8.60 | 1.39 | |
| **Compuesto 4** | 11.2 | | 3.85 |
| **Compuesto 5** | 1.79 | 4.15 | |
| **Compuesto 6A** | 6.86 | 12.5 | |
| **Compuesto 6B** | 12.2 | 16.2 | |
| **Compuesto 7** | 0.849 | 1.55 | |
| **Compuesto 8** | 2.54 | 2.23 | |
| **Compuesto 9** | 1.11 | 0.724 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Compuesto 10** | 1.13 | 3.54 | |
| **Compuesto 10B** | 0.788 | 1.66 | 0.861 |
| **Compuesto 11** | 219 | 63.6 | |
| **Compuesto 11B** | 94.2 | 53.5 | |
| **Compuesto 12** | 21.8 | 34.4 | |
| **Compuesto 13** | 4.45 | 2.27 | |
| **Compuesto 14B** | 1.03 | 5.71 | |
| **Compuesto 15** | 7.73 | 29.4 | |
| **Compuesto 18A** | 13.9 | 59.4 | |
| **Compuesto 19** | 37.1 | 3.85 | |
| **Compuesto 20** | 15.3 | | 10.3 |
| **Compuesto 21** | 2.24 | 4.04 | |
| **Compuesto 22** | 107 | 30.8 | |
| **Compuesto 25** | 19.5 | 32.5 | |
| **Compuesto 26A** | 4.97 | 6.99 | |
| **Compuesto 26B** | 2.50 | 2.05 | |
| **Compuesto 27B** | 6.69 | 12.4 | |
| **Compuesto 32** | 22.7 | 22.7 | |
| **Compuesto 33** | 0.643 | 2.83 | |
| **Compuesto 34** | 1.65 | 2.00 | |
| **Compuesto 35** | 17.1 | 8.01 | |
| **Compuesto 36** | 0.582 | 1.01 | 0.352 |
| **Compuesto 37** | 3.31 | 1.84 | |
| **Compuesto 38A** | 0.971 | 0.648 | |
| **Compuesto 38B** | 2.23 | 2.59 | |
| **Compuesto 39A** | 1.64 | 1.93 | |
| **Compuesto 39B** | 2.89 | 4.98 | |
| **Compuesto 40A** | 0.571 | 0.328 | 0.843 |
| **Compuesto 41** | 72.7 | | |
| **Compuesto 42** | 1.69 | 2.09 | |
| **Compuesto 44** | 53.8 | 51.4 | |
| **Compuesto 45** | 0.865 | 3.59 | |
| **Compuesto 46** | 10.9 | 8.14 | |
| **Compuesto 47** | 1.68 | 6.26 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Compuesto 48** | 3.53 | 3.68 | 1.65 |
| **Compuesto 49** | 4.89 | 13.3 | |
| **Compuesto 50** | 0.333 | 0.678 | |
| **Compuesto 51** | 1.59 | 2.33 | |
| **Compuesto 52B** | 16.0 | | 2.01 |
| **Compuesto 53** | 88.7 | 46.9 | |
| **Compuesto 54B** | 4.16 | 1.84 | |
| **Compuesto 55** | 1.56 | 3.50 | |
| **Compuesto 56B** | 6.83 | 5.23 | |
| **Compuesto 57** | 1.46 | | 0.453 |
| **Compuesto 58** | 1.43 | | 0.404 |
| **Compuesto 59A** | 3.73 | | 0.316 |
| **Compuesto 60** | 4.58 | | 1.56 |
| **Compuesto 61** | 1.65 | | 1.52 |
| **Compuesto 62B** | 1.25 | | 1.95 |
| **Compuesto 63** | 0.664 | 0.571 | |
| **Compuesto 64** | 1.99 | | 0.785 |
| **Compuesto 65** | 2.52 | 6.11 | |
| **Compuesto 66B** | 2.27 | - | 1.94 |
| **Compuesto 67** | 20.9 | 8.74 | |
| **Compuesto 68** | 3.29 | 5.95 | |
| **Compuesto 69** | 26.3 | 5.63 | |
| **Compuesto 70** | 42.6 | 50.9 | |
| **Compuesto 71** | 8.97 | 22.7 | |
| **Compuesto 72** | 27.3 | | 10.5 |
| **Compuesto 73** | 11.7 | | 5.61 |
| **Compuesto 74** | 16.7 | | 2.24 |
| **Compuesto 75** | 105 | | 23.4 |
| **Compuesto 76** | 2.82 | 2.08 | |
| **Compuesto 77** | 6.88 | | |
| **Compuesto 79** | 8.24 | | 18.5 |
| **Compuesto 82** | 86.9 | | 19.9 |
| **Compuesto 83** | 1.25 | | 2.66 |
| **Compuesto 84** | 92.8 | | 12.4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Compuesto 85** | 108 | | 108 |
| **Compuesto 88** | 1.35 | | 2.98 |
| **Compuesto 89** | 0.624 | | 0.886 |
| **Compuesto 90** | 9.43 | 9.38 | |
| **Compuesto 91A** | 16.2 | 6.39 | |
| **Compuesto 92A** | 52.0 | | 27.2 |
| **Compuesto 92B** | 26.3 | | 4.35 |
| **Compuesto 94** | 4.58 | 1.71 | |
| **Compuesto 95** | 0.649 | | 1.38 |
| **Compuesto 96** | | 46.6 | |
| **Compuesto 97** | 43.8 | 65.4 | |
| **Compuesto 99** | 17.7 | | 19.0 |
| **Compuesto 100** | 51.2 | | 5.87 |
| **Compuesto 101** | 48.3 | | 25.0 |
| **Compuesto 102** | 22.1 | 11.4 | |
| **Compuesto 103** | 9.29 | 10.1 | |
| **Compuesto 104** | 485 | | |
| **Compuesto 106B** | 2.98 | | 1.48 |
| **Compuesto 108A** | 7.82 | | 8.81 |
| **Compuesto 109** | 2.02 | | 0..885 |
| **Compuesto 110** | 6.05 | | 17.5 |
| **Compuesto 111** | 52.1 | | 19.4 |
| **Compuesto 113** | 33.6 | 21.4 | |
| **Compuesto 114** | 42.5 | 28.3 | |
| **Compuesto 115** | 3.40 | | 5.16 |
| **Compuesto 116** | 20.8 | | 5.97 |
| **Compuesto 117** | 65.1 | | 18.7 |
| **Compuesto 119** | 16.8 | 13.0 | |
| **Compuesto 120** | 22.2 | | 5.60 |
| **Compuesto 121** | 9.25 | | 8.38 |
| **Compuesto 122** | 7.53 | | 2.10 |
| **Compuesto 123D** | 2.18 | | 2.07 |
| **Compuesto 124** | 19.7 | | 15.0 |
| **Compuesto 125** | 0.764 | | 0.905 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Compuesto 126** | 42.1 | | 66.2 |
| **Compuesto 127** | 34.0 | 21.9 | |
| **Compuesto 128** | 2.45 | | 1.57 |
| **Compuesto 132** | | | 154 |
| **Compuesto 138** | 26.7 | | 5.27 |
| **Compuesto 149** | | | 77.8 |
| **Compuesto 150** | 50.9 | | 54.1 |
| **Compuesto 154** | 23.0 | | 7.45 |
| **Compuesto 155B** | 4.62 | | 4.72 |
| **Compuesto 156A** | 14.9 | | 2.96 |
| **Compuesto 156C** | 5.00 | | 8.41 |
| **Compuesto158** | 15.5 | | 22.8 |
| **Compuesto 159A** | 102 | | 8.54 |
| **Compuesto 159B** | 33.2 | | 5.40 |
| **Compuesto 160** | 39.9 | | 62.0 |
| **Compuesto 161** | 34.8 | | 48.4 |
| **Compuesto 162** | 76.1 | | 18.1 |
| **Compuesto 163B** | 6.34 | | 6.20 |
| **Compuesto 164** | 106 | | 33.3 |
| **Compuesto 165** | 87.9 | | 32.0 |
| **Compuesto 166** | 4.92 | | 2.62 |
| **Compuesto 167** | 101 | | 51.9 |
| **Compuesto 169** | 10.2 | | 0.778 |
| **Compuesto 170** | 91.6 | | 29.6 |
| **Compuesto 171** | 28.7 | | 2.54 |
| **Compuesto 172** | | | 56.4 |
| **Compuesto 173** | 3.95 | | 1.41 |
| **Compuesto 175** | 2.41 | | 0.784 |
| **Compuesto 176B** | 219 | | 203 |

**4. Ensayo de inhibición del crecimiento celular**

La actividad de inhibición del crecimiento celular de cada uno de los compuestos se probó realizando ensayos de inhibición del crecimiento celular en las líneas celulares K-Ras G12D y K-Ras G12V indicadas en la **Tabla 6**.

**Tabla 6**

| Líneas celulares | Mutación de K-Ras | Densidad de siembra celular, célula/pocillo | Medio de cultivo | Formato de ensayo | Incubador celular |
|---|---|---|---|---|---|
| AGS | G12D | 500 | F-12K, 10% de FBS | 2D | 37°C, 5% de $CO_2$ |
| AsPC-1 | G12V | 1000 | RPMI 1640, 10% de FBS | 2D | 37°C, 5% de $CO_2$ |
| SW620 | G12V | 1500 | L-15, 10% de FBS | 2D | 37° C, 100% Aire |

**Ensayos 2D de inhibición del crecimiento celular**

Cada una de las células en el medio de cultivo se colocó en placas de 96 pocillos tratados con TC a una densidad indicada en la **Tabla 4** y se incubó en una incubadora de células durante la noche. Al día siguiente, cada uno de los compuestos se diluyó en medio de cultivo y se adicionó a las placas. Después de 6 días de incubación en la incubadora de células, la viabilidad celular se detectó mediante el kit de ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo® (Promega). Las señales luminiscentes se leyeron en un lector de microplacas multimodo Tecan Spark y se analizaron usando un modelo logístico de 4 parámetros para calcular los valores absolutos de $IC_{50}$. Los resultados se muestran en la siguiente **Tabla 5**.

**Tabla 5**

| Compuesto | Viabilidad celular, $IC_{50}$, nM | | |
|---|---|---|---|
| | AGS | AsPC-1 | SW620 |
| **Compuesto 1** | 5.05 | 102 | 9.37 |
| **Compuesto 2** | 13.5 | 386 | 44.1 |
| **Compuesto 3** | 47.2 | 180 | 25.5 |
| **Compuesto 4** | 18.2 | 151 | 20.9 |
| **Compuesto 5** | 9.12 | 61.6 | 5.78 |
| **Compuesto 6A** | 33.0 | 175 | 26.4 |
| **Compuesto 6B** | 52.2 | 266 | 28.3 |
| **Compuesto 7** | 3.23 | 35.6 | 2.53 |
| **Compuesto 8** | 5.83 | 79.4 | 5.84 |
| **Compuesto 9** | 2.09 | 12.5 | 0.658 |
| **Compuesto 10** | 6.93 | 44.6 | 2.60 |
| **Compuesto 10A** | 1323 | >1000 | >1000 |
| **Compuesto 10B** | 2.03 | 18.5 | 1.47 |
| **Compuesto 11** | 327 | 583 | 93.4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Compuesto 11B** | 204 | 806 | 117 |
| **Compuesto 12** | 94.7 | 360 | 32.9 |
| **Compuesto 13** | 19.6 | 47.4 | 7.48 |
| **Compuesto 14B** | 4.92 | 46.0 | 10.0 |
| **Compuesto 15** | 14.6 | 620 | 158 |
| **Compuesto 18A** | 101 | 391 | 62.0 |
| **Compuesto 19** | 26.3 | 294 | 105 |
| **Compuesto 20** | 22.1 | 110 | 24.4 |
| **Compuesto 21** | 8.57 | 43.5 | 4.88 |
| **Compuesto 22** | 142 | 470 | 59.5 |
| **Compuesto 25** | 51.6 | 232 | 29.7 |
| **Compuesto 26A** | 43.3 | 158 | 13.9 |
| **Compuesto 26B** | 6.70 | 54.2 | 10.6 |
| **Compuesto 27B** | 30.4 | 110 | 16.9 |
| **Compuesto 29** | | 620 | 158 |
| **Compuesto 30** | | | 436 |
| **Compuesto 32** | 43.1 | 871 | 60.3 |
| **Compuesto 33** | 9.70 | 66.4 | 10.9 |
| **Compuesto 34** | 2.05 | 36.4 | 3.49 |
| **Compuesto 35** | 38.0 | 667 | 17.7 |
| **Compuesto 36** | 1.21 | 16.9 | 1.20 |
| **Compuesto 37** | 4.79 | 27.1 | 5.07 |
| **Compuesto 38A** | 1.51 | 28.7 | 2.64 |
| **Compuesto 38B** | 10.2 | 61.3 | 5.47 |
| **Compuesto 39A** | 6.27 | 48.7 | 3.38 |
| **Compuesto 39B** | 8.76 | 139 | 16.6 |
| **Compuesto 40A** | 0.963 | 2.54 | 2.71 |
| **Compuesto 41** | 301 | 1139 | 40.1 |
| **Compuesto 42** | 4.71 | 39.3 | 2.79 |
| **Compuesto 44** | 178 | 423 | 38.6 |
| **Compuesto 45** | 5.38 | 22.9 | 9.38 |
| **Compuesto 46** | 77.6 | >10000 | 13.4 |
| **Compuesto 47** | 7.82 | 39.9 | 7.33 |
| **Compuesto 48** | 3.44 | 26.6 | 2.55 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Compuesto 49** | 5.45 | 29.9 | 4.68 |
| **Compuesto 50** | 1.04 | 11.2 | 0.326 |
| **Compuesto 51** | 4.53 | 34.1 | 4.73 |
| **Compuesto 52B** | 21.1 | 111 | 29.5 |
| **Compuesto 53** | 112 | 750 | 79.8 |
| **Compuesto 54B** | 4.50 | 25.2 | 6.68 |
| **Compuesto 55** | 7.32 | 56.1 | 2.67 |
| **Compuesto 56B** | 13.9 | 114 | 6.59 |
| **Compuesto 57** | 2.25 | 10.0 | 3.22 |
| **Compuesto 58** | 5.37 | 21.6 | 1.20 |
| **Compuesto 59A** | 19.6 | 61.8 | 13.3 |
| **Compuesto 60** | | 84.9 | 16.5 |
| **Compuesto 61** | 4.21 | 24.8 | 7.47 |
| **Compuesto 62B** | 2.26 | 8.23 | 2.40 |
| **Compuesto 63** | 0.526 | 6.66 | 0.655 |
| **Compuesto 64** | 0.902 | 12.1 | 4.97 |
| **Compuesto 65** | 7.51 | 57.7 | 13.6 |
| **Compuesto 66B** | 0.879 | 5.91 | 2.22 |
| **Compuesto 67** | 35.8 | 136 | 16.2 |
| **Compuesto 68** | 12.2 | 169 | 39.3 |
| **Compuesto 69** | 61.6 | 297 | 18.6 |
| **Compuesto 70** | 23.3 | 353 | 192 |
| **Compuesto 71** | 41.2 | 155 | 40.9 |
| **Compuesto 72** | 20.9 | 145 | 79.6 |
| **Compuesto 73** | 6.87 | 128 | 28.9 |
| **Compuesto 74** | 112 | 126 | 37.3 |
| **Compuesto 75** | 109 | 806 | 163 |
| **Compuesto 76** | 5.70 | 76.0 | 2.86 |
| **Compuesto 77** | 26.3 | 103 | - |
| **Compuesto 79** | 22.8 | 110 | 70.7 |
| **Compuesto 82** | 370 | 920 | 128 |
| **Compuesto 83** | 3.46 | 9.47 | 44.5 |
| **Compuesto 84** | 107 | 2191 | 119 |
| **Compuesto 85** | 238 | 824 | 383 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Compuesto 86** | | | 412 |
| **Compuesto 88** | 2.90 | 10.9 | 8.03 |
| **Compuesto 89** | 0.894 | 2.67 | 1.98 |
| **Compuesto 90** | 36.8 | 415 | 40.6 |
| **Compuesto 91A** | 20.8 | 105 | 59.6 |
| **Compuesto 92A** | 137 | 555 | 17.5 |
| **Compuesto 92B** | 47.2 | 285 | 22.1 |
| **Compuesto 94** | 19.5 | 82.5 | 6.09 |
| **Compuesto 95** | 17.8 | 1.87 | 1.00 |
| **Compuesto 96** | | | 216 |
| **Compuesto 97** | 112 | 338 | 82.9 |
| **Compuesto 99** | 55.7 | 219 | 73.4 |
| **Compuesto 100** | 50.1 | 444 | 119 |
| **Compuesto 101** | 128 | 656 | 199 |
| **Compuesto 102** | 121 | 274 | 27.1 |
| **Compuesto 103** | 30.8 | 180 | 14.5 |
| **Compuesto 106B** | 12.1 | 50.8 | 8.41 |
| **Compuesto 108A** | 15.9 | 62.7 | 15.8 |
| **Compuesto 110** | 30.7 | 324 | 106 |
| **Compuesto 111** | 179 | 410 | 159 |
| **Compuesto 113** | 35.1 | 587 | 45.4 |
| **Compuesto 114** | 147 | 586 | 45.8 |
| **Compuesto 116** | | 237 | 23.6 |
| **Compuesto 119** | 3.75 | 52.1 | 14.9 |
| **Compuesto 120** | 12.1 | 47.2 | 39.0 |
| **Compuesto 121** | 17.8 | 140 | 49.8 |
| **Compuesto 122** | 25.9 | 114 | 24.8 |
| **Compuesto 124** | 136 | 508 | 145 |
| **Compuesto 125** | 3.67 | 15.9 | 2.59 |
| **Compuesto 127** | 19.8 | 173 | 62.6 |
| **Compuesto 128** | 3.43 | 10.8 | 3.26 |
| **Compuesto 138** | 56.0 | 143 | 43.0 |
| **Compuesto 154** | 60.9 | 189 | 41.7 |
| **Compuesto 155B** | 7.63 | 38.4 | 16.5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Compuesto 156A** | 42.1 | 156 | 26.6 |
| **Compuesto 156C** | 12.1 | 237 | 25.4 |
| **Compuesto158** | 0.967 | 5.06 | 2.17 |
| **Compuesto 159A** | 71.4 | 687 | 45.7 |
| **Compuesto 159B** | 23.4 | 307 | 28.4 |
| **Compuesto 160** | 14.2 | 1357 | 55.3 |
| **Compuesto 161** | 18.5 | 64.4 | 25.1 |
| **Compuesto 162** | 93.9 | 538 | 139 |
| **Compuesto 163B** | 1.19 | 14.0 | 2.15 |
| **Compuesto 164** | 57.7 | 293 | 102 |
| **Compuesto 166** | 4.54 | 36.8 | 25.5 |
| **Compuesto 167** | 11.5 | 248 | 110 |
| **Compuesto 169** | 15.3 | 93.6 | 15.2 |
| **Compuesto 170** | 265 | 474 | 146 |
| **Compuesto 171** | 73.9 | 127 | 43.7 |
| **Compuesto 173** | 9.99 | 51.2 | 7.40 |
| **Compuesto 175** | 7.39 | 33.0 | 6.27 |

**5. Estudio Farmacocinético en Ratones**

El propósito de este estudio fue evaluar las propiedades farmacocinéticas de los compuestos en ratones Balb/c (hembras) después de la administración de una dosis individual. Se necesitaron seis ratones para cada compuesto y los seis ratones se dividieron en dos grupos (n=3/grupo), grupo A y grupo B. Los ratones en el grupo A se trataron con una dosis individual de 3 mg/kg del compuesto (iv). Los ratones del grupo B se trataron con una dosis individual de 10 mg/kg del compuesto (po). Para cada ratón en el grupo A, se recolectaron muestras de sangre en el punto de tiempo de 0.083 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h y 24 h después de la dosis. Para cada ratón en el grupo B, se recolectaron muestras de sangre en el punto de tiempo de 0.25 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h y 24 h después de la dosis. Las muestras de sangre se colocaron en hielo hasta la centrifugación para obtener muestras de plasma. Las muestras de plasma se almacenaron a -80°C hasta el análisis. La concentración de compuesto en muestras de plasma se determinó usando un método de LC-MS/MS. Los resultados se muestran en la **Tabla 6**:

**Tabla 6**

| Compuesto | 3 mg/kg, iv | | 10 mg/kg, po | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Cl_obs (mL/min/kg) | $AUC_{0-24h}$ (ng · h/mL) | Cmáx (ng/mL) | $AUC_{0-24h}$ (ng · h/mL) | F % |
| Compuesto 1 | 6.33 | 7991 | 1143 | 4591 | 17.2 |
| Compuesto 38A | 12.7 | 4004 | 971 | 5213 | 39.1 |
| Compuesto 66B | 5.77 | 8951 | 1175 | 3217 | 10.8 |
| Compuesto 163B | 1.86 | 27262 | 5307 | 23007 | 25.3 |