

INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE RAS

Antecedentes

La gran mayoría de los fármacos de molécula pequeña actúan uniéndose a una cavidad
5 funcionalmente importante en una proteína diana, modulando de ese modo la actividad de dicha
proteína. Por ejemplo, los fármacos para reducir el colesterol conocidos como estatinas se unen
al sitio activo en la enzima de HMGCoA reductasa, mediante lo cual se impide que la enzima se
acople con sus sustratos. El hecho de que muchos de dichos pares que interactúan con
fármaco/objetivo sean conocidos puede haber llevado al error de creer que podría descubrirse
10 un modulador de molécula pequeña para la mayoría, si no todas, las proteínas en caso de contar
con una cantidad razonable de tiempo, esfuerzo y recursos. Esto dista mucho de la realidad. Los
cálculos actuales establecen que solamente alrededor de 10 % de todas las proteínas humanas
pueden ser tomadas como objetivos por moléculas pequeñas. Bojadzic y Buchwald, Curr Top
Med Chem 18: 674-699 (2019). Actualmente, el otro 90 % se considera refractario o intratable
15 hacia el descubrimiento anteriormente mencionado de fármacos de moléculas pequeñas. Dichas
dianas se denominan comúnmente “no tratables con fármaco”. Estas dianas no tratables con
fármaco incluyen un gran reservorio inexplorado de proteínas humanas importantes en términos
médicos. Por lo tanto, existe un gran interés de descubrir nuevas modalidades moleculares
capaces de modular la función de dichas dianas no tratables con fármaco.

20 Se ha establecido en la bibliografía que las proteínas Ras (K-Ras, H-Ras y N-Ras) tienen una
función importante en varios cánceres humanos y, por lo tanto, son objetivos apropiados para la
terapia anticancerosa. De hecho, las mutaciones en las proteínas Ras representan
aproximadamente el 30 % de todos los cánceres humanos en los Estados Unidos, muchos de
los cuales son fatales. La desregulación de las proteínas Ras mediante mutaciones activadoras,
25 sobreexpresión o activación corriente arriba es común en los tumores humanos, y las mutaciones
activadoras en Ras se encuentran con frecuencia en el cáncer humano. Por ejemplo, las
mutaciones de activación en el codón 12 en las proteínas Ras funciona al inhibir las tasas de
hidrólisis de GTP tanto intrínsecas como dependientes de la proteína activadora de GTPasa
(GAP), lo que sesga significativamente la población de proteínas mutantes Ras al estado
30 “encendido” (unido a GTP) (Ras(ON)), lo que lleva a una señalización de MAPK oncogénica.
Cabe destacar que Ras presenta afinidad picomolar por GTP, lo que permite que Ras se active

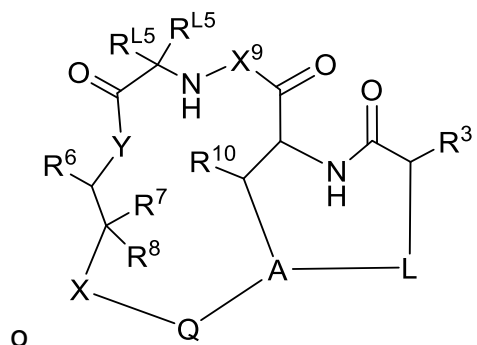
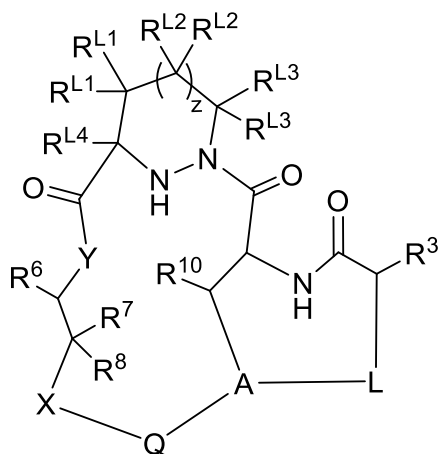
incluso en presencia de concentraciones bajas de este nucleótido. Las mutaciones en los codones 13 (por ejemplo, G13C) y 61 (por ejemplo, Q61K) de Ras también son responsables de la actividad oncogénica de algunos cánceres.

5 A pesar de los exhaustivos esfuerzos de descubrimiento de fármacos contra Ras durante las últimas décadas, solo dos agentes dirigidos al mutante G12C de K-Ras han sido aprobados en los EE. UU. (sotorasib y adagrasib). Se necesitan esfuerzos adicionales para descubrir medicinas adicionales para cánceres impulsados por varias mutaciones de Ras.

Compendio

10 En la presente se proporcionan inhibidores de Ras. El enfoque descrito en la presente implica la formulación de un complejo, o conjugado, de tres componentes de alta afinidad entre un ligando sintético y dos proteínas intracelulares que no interactúan en condiciones fisiológicas normales: la proteína objetivo de interés (por ejemplo, Ras) y una chaperona citosólica expresada ampliamente (proteína presentador) en la célula (por ejemplo, ciclofilina A). Más
15 específicamente, en algunas modalidades, los inhibidores de Ras descritos en la presente inducen una nueva cavidad de unión en Ras al impulsar la formación de un complejo, o conjugado, triple de alta afinidad entre la proteína Ras y la chaperona citosólica expresada ampliamente, ciclofilina A (CYPA). Sin pretender limitarse a la teoría, los inventores creen que una forma en la que los compuestos de la invención y los complejos, o conjugados, que estos
20 forman logran el efecto inhibidor sobre Ras es mediante oclusión estérica del sitio de interacción entre Ras y moléculas efectoras corriente abajo, como RAF y PI3K, que son necesarios para propagar la señal oncogénica.

En sí, en un aspecto, la descripción comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula Ia o la Fórmula Ib:



Fórmula Ia

Fórmula Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

Q es un arileno bicíclico de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido, un heteroarileno bicíclico de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclileno bicíclico de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido, donde un primer anillo en Q está unido a X, y un segundo anillo en Q está unido a A;

X es un enlace; un alquilenos C₁-C₃ de cadena lineal opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, -CN, -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃; -O-; -S(O)₀₋₂; *-CH₂-O-; *-CH₂-S(O)₀₋₂; *-O-CH₂-; o *-CH₂-S(O)₀₋₂-, donde "*" representa una parte de X unido a -C(R⁷)(R⁸)-;

Y es -O-, -NH- o -N(alquilo C₁-C₃)-;

A es alquilenos C₂-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquilenos C₁-C₄ opcionalmente sustituido, o alquilenos C₂-C₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilenos de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilenos de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆ miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido;

R⁷ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido;

R⁸ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -O-(alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido), alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros
 5 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o

R⁷ y R⁸ juntos forman =CH₂, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo saturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o

R⁸ y un átomo de anillo en Q, el átomo de carbono al que está unido R⁷, y X para formar un
 10 heterociclilo saturado o insaturado de 4 a 9 miembros que está fusionado a Q;

R⁶ es hidrógeno o -CH₃;

cada R⁵ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido o haloalquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido;

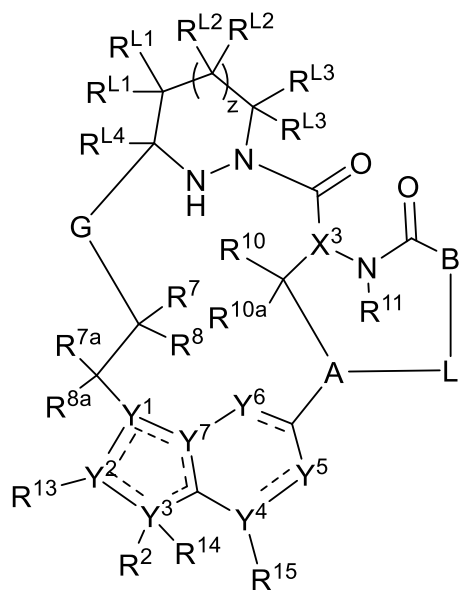
p es 0, 1, 2 o 3;

15 z es 0, 1 o 2;

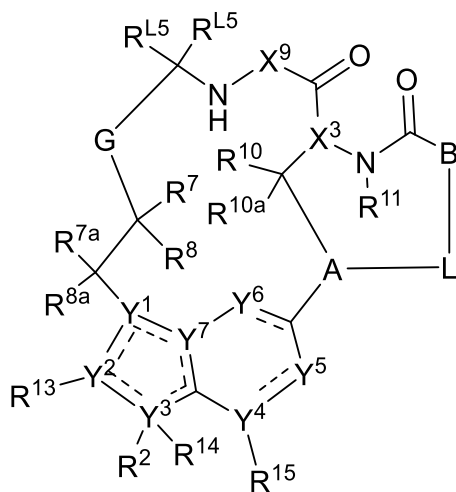
X⁹ es -NR^{L6}-, -C(O)- o -S(O)₂-; y

cada R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, R^{L4}, R^{L5} y R^{L6} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; o dos cualesquiera de
 20 R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, R^{L4}, R^{L5} y R^{L6} junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo intermedio para formar un cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 8 miembros.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IIa o la Fórmula IIb:



o



,

Fórmula IIa

Fórmula IIb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde las líneas de puntos representan cero, uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces no adyacentes;

- 5 A es alquileo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquenileno C₂-C₄ opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;
- 10 B está ausente, es -CH(R⁹)-, >C=CR⁹R^{9'} o >CR⁹R^{9'} donde el carbono está unido al carbono de carbonilo de -N(R¹¹)C(O)-, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;
- G es alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquenileno C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -C(O)O-CH(R⁶)- donde **C** está unido a -C(R⁷R⁸)-, -C(O)NH-CH(R⁶)- donde **C** está unido a -C(R⁷R⁸)-, heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o heteroarileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;
- L es un enlazador;
- X³ es N o CH;
- 20 q es 0, 1 o 2;
- R es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₄ opcionalmente

sustituido, alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')₂, S(O)R', S(O)₂R', o S(O)₂N(R')₂;

cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

Y¹ es C, CH, o N;

5 Y², Y³, Y⁴ e Y⁷ son, independientemente, C o N;

Y⁵ es CR^x, CH, CH₂ o N;

Y⁶ es CR^z, C(O), CH, CH₂ o N;

R^x es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^z es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R¹³ es ciano, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R¹³ y R² se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R² está ausente, es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R¹⁴ está ausente, o R² y R¹⁴ se combinan con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R¹⁵ está ausente, es hidrógeno, halógeno, ciano o metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo o

heteroaralquilo C₁-C₄, ciclopropilo o ciclobutilo;

R⁶ es hidrógeno o metilo; R⁷ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o R⁶ y R⁷ se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros
5 opcionalmente sustituido;

R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, heteroaralquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros
10 opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R⁷ y R⁸ se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar C=CR⁷R⁸; C=N(OH), C=N(O-alquilo C₁-C₃), C=O, C=S, C=NH, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R^{7a} y R^{8a} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido,
15 o se combinan con el carbono al que están unidos para formar un carbonilo;

R^{7'} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, R^{8'} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, heteroaralquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros
20 opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R^{7'} y R^{8'} se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R⁹ es hidrógeno, F, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroaralquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o
25

R⁹ y L se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R^{9'} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; o
30

R⁹ y R^{9'} se combinan con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 a 6

miembros o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

R^{10} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, heteroalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

R^{10a} es hidrógeno o halógeno;

5 R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

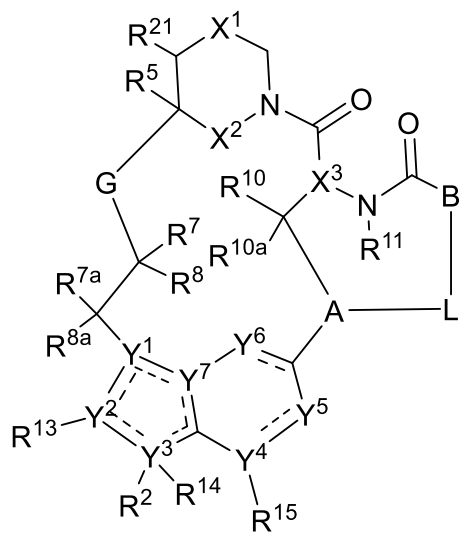
R^{21} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 sustituido opcionalmente;

z es 0, 1 o 2;

X^9 es $-NR^{L6}-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$; y

10 cada R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} , R^{L4} , R^{L5} y R^{L6} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido o heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; o dos cualesquiera de R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} , R^{L4} , R^{L5} y R^{L6} junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo intermedio para formar un cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 8 miembros.

15 En un aspecto, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IIa-1:



Fórmula IIa-1

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde las líneas de puntos representan cero, uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces no adyacentes;

A es alquilenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, heteroalquilenilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente

sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

5 B está ausente, es $-\text{CH}(\text{R}^9)-$, $>\text{C}=\text{CR}^9\text{R}^{9'}$ o $>\text{CR}^9\text{R}^{9'}$ donde el carbono está unido al carbono de carbonilo de $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})-$, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

10 G es alquileo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, alquenileno $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, heteroalquileo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}(\text{R}^6)-$ donde **C** está unido a $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^6)-$ donde **C** está unido a $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)-$, heteroalquileo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido o heteroarileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

X^1 es alquileo $\text{C}_1\text{-C}_2$ opcionalmente sustituido, NR, O, o $\text{S}(\text{O})_q$;

X^2 es O o NH;

15 X^3 es N o CH;

q es 0, 1 o 2;

R es hidrógeno, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, $\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, o $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$;

20 cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido;

Y^1 es C, CH, o N;

Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^7 son, independientemente, C o N;

Y^5 es CR^x , CH, CH_2 o N;

Y^6 es CR^z , $\text{C}(\text{O})$, CH, CH_2 o N;

25 R^x es hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^z es hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

30 R^{13} es ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente

sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

- 5 R^{13} y R^2 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 está ausente, es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

- 10 R^{14} está ausente, o R^2 y R^{14} se combinan con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

- 15 R^{15} está ausente, es hidrógeno, halógeno, ciano o metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo o heteroaralquilo C_1-C_4 , ciclopropilo o ciclobutilo;

R^6 es hidrógeno o metilo; R^7 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, o

- 20 R^6 y R^7 se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R^8 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, heteroaralquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

- 25 R^7 y R^8 se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar $C=CR^7R^8$; $C=N(OH)$, $C=N(O\text{-alquilo } C_1-C_3)$, $C=O$, $C=S$, $C=NH$, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

30 R^{7a} y R^{8a} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido,

o se combinan con el carbono al que están unidos para formar un carbonilo;

R^{7'} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, R^{8'} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, heteroaralquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R^{7'} y R^{8'} se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R⁹ es hidrógeno, F, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o

R⁹ y L se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R^{9'} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; o

R⁹ y R^{9'} se combinan con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

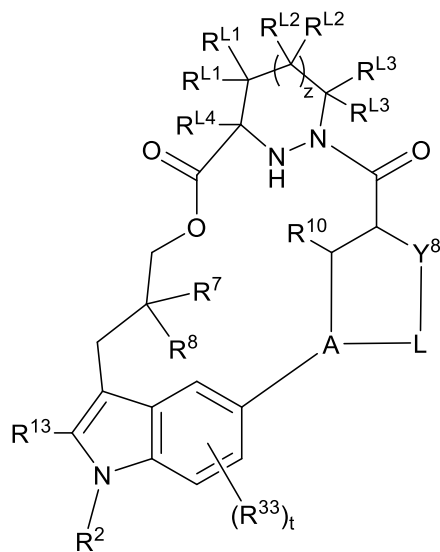
R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, heteroalquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido;

R^{10a} es hidrógeno o halógeno;

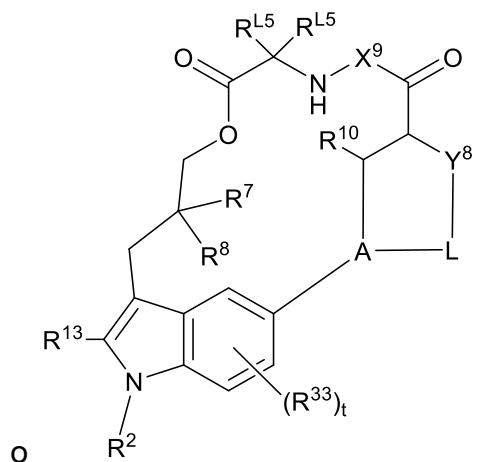
R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃ sustituido opcionalmente; y

R²¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IIIa o la Fórmula IIIb:

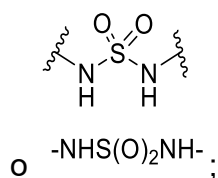
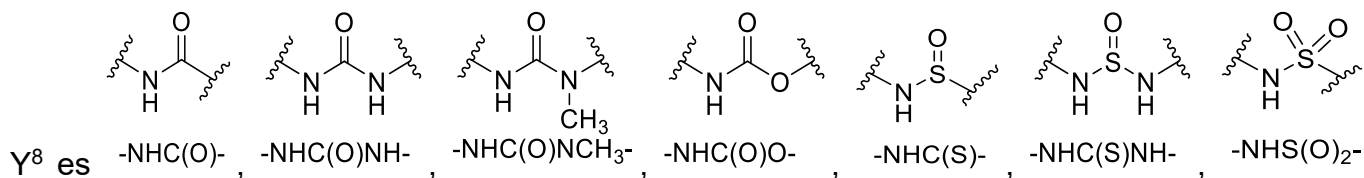


Fórmula IIIa



Fórmula IIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquileno C₂-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquileno C₁-C₄ opcionalmente sustituido o alquenileno C₂-C₄ opcionalmente sustituido;



L es un enlazador;

R¹³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente

sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente de F o CH₃, o R⁷ y R⁸ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 miembros;

cada R³³ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

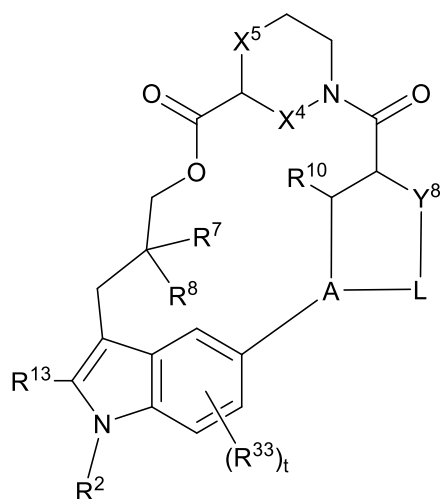
t es 0, 1, 2 o 3;

z es 0, 1 o 2;

X⁹ es -NR^{L6}-, -C(O)- o -S(O)₂-; y

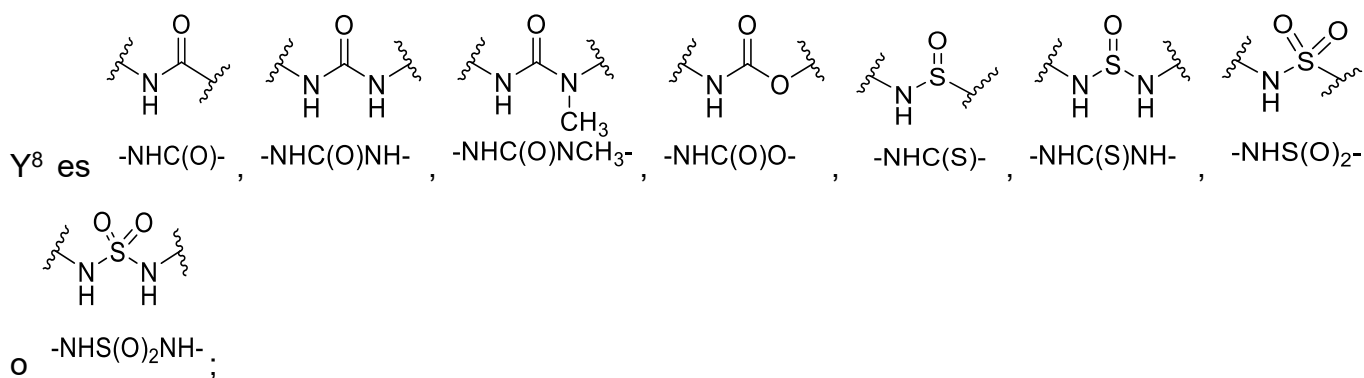
cada R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, R^{L4}, R^{L5} y R^{L6} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; o dos cualesquiera de R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, R^{L4}, R^{L5} y R^{L6} junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo intermedio para formar un cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 8 miembros.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IIIa-1:



Fórmula IIIa-1

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquileo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o alquenileno C₂-C₄ opcionalmente sustituido;



L es un enlazador;

X⁴ y X⁵ son cada uno, independientemente, CH₂, CH(CH₃) o NH;

R¹³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R¹⁰ es hidrógeno, hidroxí, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

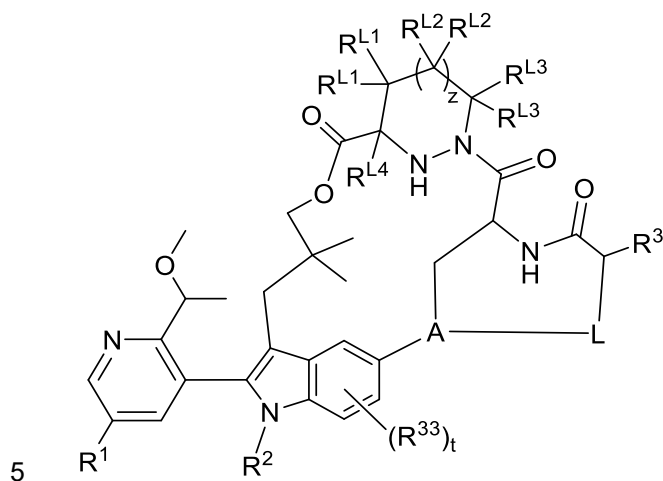
cada uno de R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente de F o CH₃, o R⁷ y R⁸ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 miembros;

cada R³³ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o

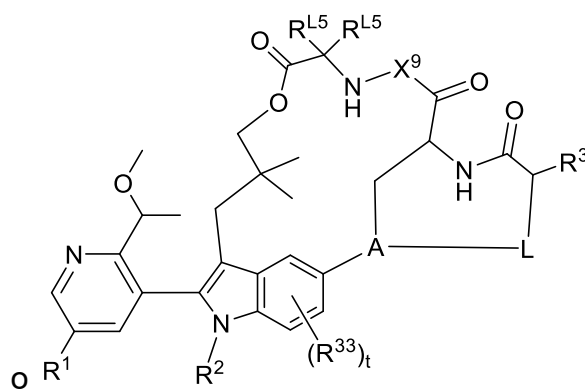
heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

t es 0, 1, 2 o 3.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IVa o la Fórmula IVb:



Fórmula IVa



Fórmula IVb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroaralquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido;

z es 0, 1 o 2;

X⁹ es -NR^{L6}-, -C(O)- o -S(O)₂-;

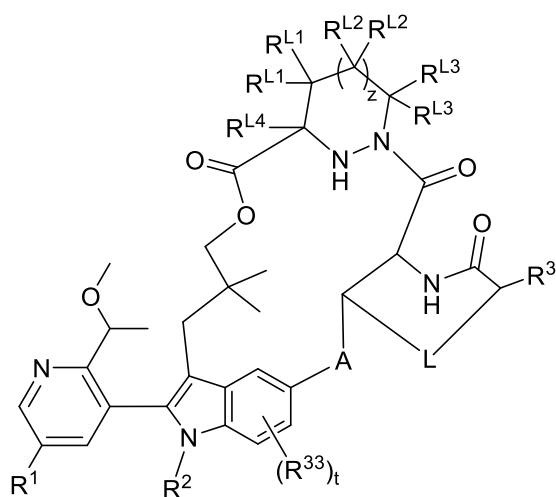
cada R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, R^{L4}, R^{L5} y R^{L6} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; o dos cualesquiera de R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, R^{L4}, R^{L5} y R^{L6} junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo intermedio para formar un cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 8

miembros.

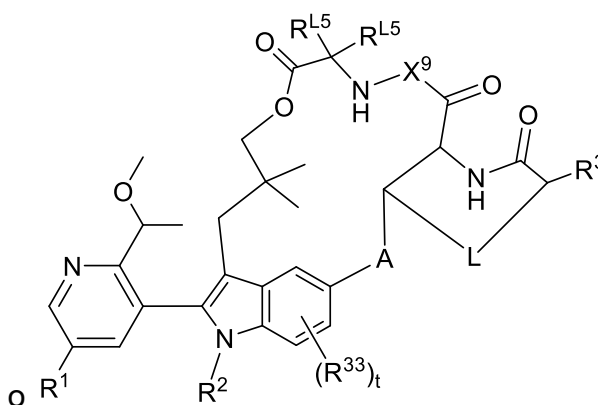
cada R^{33} es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

5 t es 0, 1, 2 o 3.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula Va o la Fórmula Vb:



Fórmula Va



Fórmula Vb

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

15 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroaralquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido;

20 z es 0, 1 o 2;

X⁹ es -NR^{L6}-, -C(O)- o -S(O)₂-;

cada R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, R^{L4}, R^{L5} y R^{L6} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆

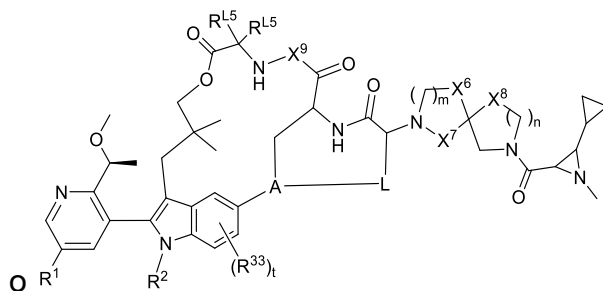
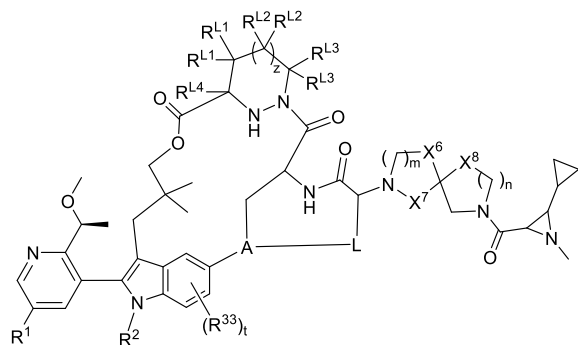
opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; o dos cualesquiera de R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, R^{L5} y R^{L6} junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo intermedio para formar un cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 8 miembros.

- 5 cada R³³ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

t es 0, 1, 2 o 3.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula VIIa o la Fórmula VIIb:

10



Fórmula VIIa

Fórmula VIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

15

L es un enlazador;

cada uno de X⁶, X⁷ y X⁸ se selecciona independientemente de CH₂, CHF, CF₂, C=O, u O;

m es 1 o 2;

20

n es 0 o 1;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroaralquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

25

R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,

y donde cada hidrógeno está independientemente, opcionalmente, isotópicamente enriquecido con deuterio;

X^9 es $-NR^{L6}-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;

10

15

The chemical structure of compound 1 is a macrocyclic molecule. It features a pyridine ring substituted with an R^1 group at the 4-position and a 2-(methoxymethyl)-2-methylpropyl group at the 3-position. This side chain is attached to the 2-position of a benzimidazole system, which also has an R^2 group on the nitrogen. The benzimidazole's benzene ring is substituted with a $(R^{33})_t$ group. The imidazole ring is part of a larger macrocyclic structure that includes a carbamate group (with R^3 and R^4 substituents) and a cyclic amide (with R^5 , R^6 , R^7 , and R^{10} substituents). The macrocycle is closed by a linker L connected to a group A , which is further substituted with R^{10} .

20

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarileo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquileo C₂-C₄ opcionalmente sustituido o alquenileo C₂-C₄ opcionalmente sustituido;

W es heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

X⁴ es CH₂ o NH;

R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroaralquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y R³ es hidrógeno;

o R² y R³ se combinan junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 8 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

cada R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es hidrógeno; o R⁴ y R⁶ son hidrógeno y R⁵ y R⁷ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de cuatro miembros opcionalmente sustituido; o R⁵ y R⁷ son hidrógeno y R⁴ y R⁶ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de cuatro miembros opcionalmente sustituido;

R¹⁰ es -OR¹¹ o -NR¹²R¹³;

cada R¹¹, R¹² y R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o R¹² y R¹³ se combina para formar un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

cada R³³ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

t es 0, 1, 2 o 3.

En un aspecto, la invención presenta un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la Tabla 1.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de cualquiera de los aspectos y modalidades

anteriores, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 5 En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con la proteína Ras en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 10 También se proporciona un método para inhibir una proteína Ras en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- Se contempla de forma específica que cualquier limitación mencionada con respecto a una modalidad de la invención puede aplicarse a cualquier otra modalidad de la invención. Adicionalmente, cualquier compuesto o composición de la invención se puede utilizar en cualquier método de la invención y cualquier método de la invención se puede utilizar para producir o utilizar cualquier compuesto o composición de la invención.
- 15

Definiciones y términos químicos

- En esta solicitud, a menos que quede claro lo contrario del contexto, (i) el término “un/a” significa “un/a o más”; (ii) el término “o” se usa para significar “y/o”, a menos que se indique explícitamente que se refiere solo a alternativas o que las alternativas son mutuamente excluyentes, pese a que la descripción soporta una definición que se refiere solo a alternativas e “y/o”; (iii) se entiende que los términos “que comprende” y “que incluye” abarcan componentes o pasos detallados ya sea presentados en sí mismos o juntos con uno o más componentes o pasos adicionales y (iv) en los casos en que se proporcionan intervalos, se incluyen los puntos finales.
- 20
- 25

- Tal como se utiliza en la presente, el término “alrededor de” se utiliza para indicar que un valor incluye la desviación estándar del error para el dispositivo o método que se emplea para determinar el valor. En determinadas modalidades, el término “alrededor de” hace referencia a un intervalo de valores comprendido entre 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, o menos en cualquier dirección (mayor o menor) con respecto a un valor indicado, a menos que se indique de otro
- 30

modo o resulte evidente de otro modo a partir del contexto (por ejemplo, cuando dicho número supere el 100 % de un valor posible).

Como se usa en la presente, el término “adyacente” en el contexto de describir átomos adyacentes se refiere a átomos bivalentes que se conectan directamente por un enlace covalente.

Un “compuesto de la presente invención” y expresiones similares como se usan en la presente, ya sea que se indique explícitamente o no, se refieren a inhibidores de Ras descritos en la presente, incluidos compuestos de Fórmula I y subfórmulas de esta, por ejemplo, un compuesto de la Tabla 1, así como sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables), solvatos, hidratos, estereoisómeros (incluidos atropisómeros) y tautómeros de estos.

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

Los expertos en la técnica apreciarán que determinados compuestos descritos en la presente pueden existir en uno o más isómeros diferentes (por ejemplo, estereoisómeros, isómeros geométricos, atropisómeros, tautómeros) o formas isotópicas (por ejemplo, en las que uno o más átomos se han sustituido con un isótopo diferente del átomo, como hidrógeno sustituido por deuterio). A menos que se indique de otro modo o resulte evidente a partir del contexto, se puede entender que una estructura ilustrada representa cualquiera de dichas formas isoméricas o isotópicas, individualmente o de forma combinada.

Los compuestos descritos en este documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Se incluyen todos los estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente descripción que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente se pueden aislar en formas racémicas o activas desde el punto de vista óptico. Se conocen en la técnica métodos sobre cómo preparar formas activas desde el punto de vista óptico con materiales de partida activos desde el punto de vista óptico, tal como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en este documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente divulgación. Los isómeros

geométricos cis y trans de los compuestos de la presente descripción se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

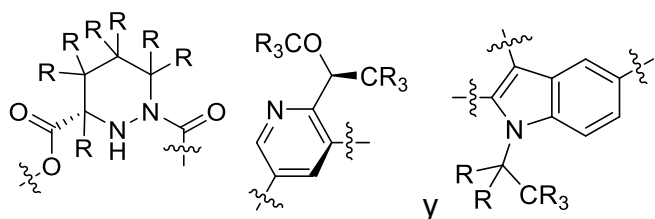
En algunas modalidades, uno o más compuestos descritos en la presente pueden existir en distintas formas tautoméricas. Como resultará evidente a partir del contexto, a menos que se excluya explícitamente, las referencias a dichos compuestos comprenden todas dichas formas tautoméricas. En algunas modalidades, las formas tautoméricas resultan del cambio de un enlace simple por un enlace doble adyacente y de la migración simultánea de un protón. En determinadas modalidades, una forma tautomérica puede ser un tautómero prototrópico, que es una protonación isomérica con la misma fórmula empírica y carga total como forma de referencia.

Ejemplos de restos con formas tautoméricas prototrópicas son pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactima, pares amida-ácido imídico, pares enamina-imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, tal como 1H y 3H-imidazol, 1H, 2H y 4H-1,2,4-triazol, 1H y 2H-isoindol, y 1H y 2H-pirazol. En algunas modalidades, las formas tautoméricas pueden encontrarse en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante una sustitución adecuada. En determinadas modalidades, las formas tautoméricas resultan de la interconversión de acetal.

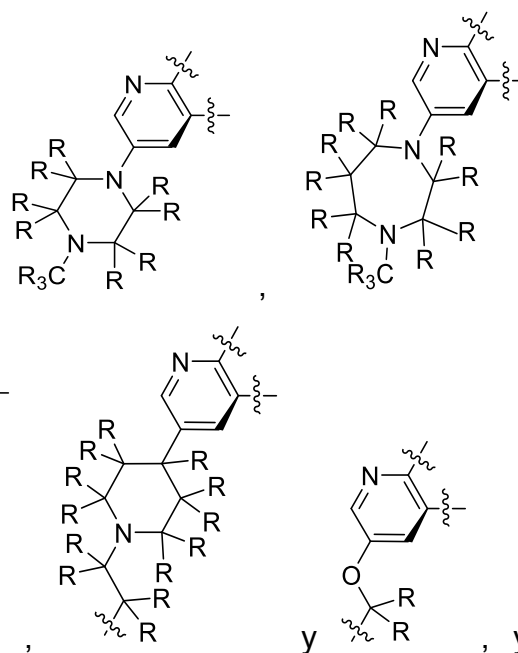
A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente también incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Los isótopos ilustrativos que se pueden incorporar en los compuestos de la presente descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Los compuestos marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) pueden ser útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos o sustratos. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) pueden ser útiles por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede ofrecer determinadas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación). En algunas modalidades, se reemplazan uno o más átomos de hidrógeno con ^2H o ^3H , o se reemplazan uno o más átomos de carbono con carbono enriquecido con ^{13}C - o ^{14}C . Los isótopos que emiten positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F , son útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para evaluar la ocupación de receptores del

sustrato. Los expertos en la técnica conocen preparaciones de compuestos marcados isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos marcados isotópicamente generalmente se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a los descritos para los compuestos de la presente divulgación descritos en la presente, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

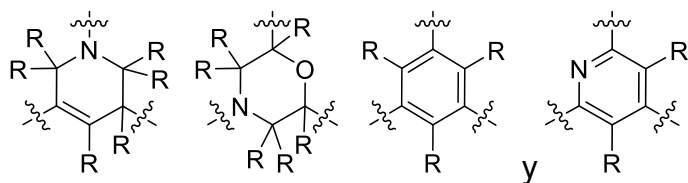
Los ejemplos no limitantes de fracciones que pueden contener una o más sustituciones de deuterio en compuestos de la presente invención, donde cualquier posición "R" puede ser deuterio (D), incluyen



Los ejemplos adicionales incluyen restos como

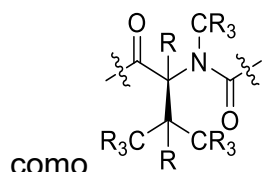


deuteración de restos similares, por ejemplo, en compuestos con las Fórmulas I, II, III, IV, V y VI, y subfórmulas de estas). Asimismo, también se contempla la deuteración de posiciones disponibles en cualquier resto A de los compuestos de las Fórmulas aquí descritas, tales como

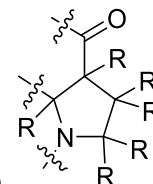


Además, la sustitución de deuterio también

puede tener lugar en los compuestos de la presente invención en la posición del enlazador, tal



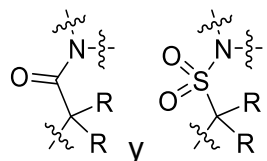
Además, la sustitución de deuterio también puede tener lugar en los



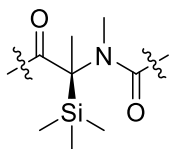
compuestos de la presente invención en la posición del enlazador, tal como

Además, la sustitución de deuterio también puede tener lugar en los compuestos de la presente

5 invención en la posición del enlazador, tal como



En otra modalidad, también se contempla la sustitución por sililación, tal como en el enlazador



de la siguiente manera:

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

En varias partes de la presente memoria descriptiva se divulgan sustituyentes de los compuestos de la presente descripción en grupos o intervalos. Se pretende específicamente que la presente descripción incluya cada una y todas las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, se pretende específicamente que el término “alquilo C₁-C₆” describa de forma individual metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆. Además, cuando un compuesto incluye múltiples posiciones en las cuales se describen sustituyentes en grupos o en intervalos, a menos que se indique lo contrario, se pretende que la presente descripción abarque compuestos individuales y grupos de compuestos (por ejemplo,

géneros y subgéneros) que contienen todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros en cada posición.

Se pretende que la expresión “X opcionalmente sustituido” (por ejemplo, “alquilo opcionalmente sustituido”) sea equivalente a “X, donde X está opcionalmente sustituido” (por ejemplo, “alquilo, donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido”). No se pretende que signifique que la característica “X” (por ejemplo, alquilo) en sí sea opcional. Como se describe en la presente, ciertos compuestos de interés pueden contener uno o más restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término “sustituido”, ya sea precedido por el término “opcionalmente” o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado, por ejemplo, cualquiera de los sustituyentes o grupos descritos en la presente. A menos que se indique lo contrario, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Por ejemplo, en el término “alquilo C₁-C₆-heteroarilo C₂-C₉ opcionalmente sustituido”, la parte de alquilo, la porción heteroarilo, o ambas, pueden estar opcionalmente sustituidas. Las combinaciones de los sustituyentes concebidas en la presente descripción son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término “estable”, como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en algunas modalidades, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines descritos en la presente.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" pueden ser, independientemente, deuterio; halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}O^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede estar sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que puede estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que puede estar sustituido con R° ; heterocicloalquilo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros (por ejemplo, piridilo); cicloalquilo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo); $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-$

$(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-C(O)-N(R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-C(O)-N(R}^\circ)\text{-S(O)}_2\text{-R}^\circ$; $-\text{C(NCN)NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC(O)R}^\circ$; $-\text{OC(O)(CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-\text{SC(S)SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC(O)R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)NR}^\circ_2$; $-\text{C(S)NR}^\circ_2$; $-\text{C(S)SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC(O)NR}^\circ_2$; $-\text{C(O)N(OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C(O)C(O)R}^\circ$; $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}^\circ$; $-\text{C(NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS(O)}_2\text{R}^\circ$; $-\text{S(O)}_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)R}^\circ$; $-\text{N(R}^\circ)\text{S(O)}_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N(R}^\circ)\text{S(O)}_2\text{R}^\circ$; $-\text{N(OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C(NOR}^\circ)\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C(NH)NR}^\circ_2$; $-\text{P(O)}_2\text{R}^\circ$; $-\text{P(O)R}^\circ_2$; $-\text{P(O)(OR}^\circ)_2$; $-\text{OP(O)R}^\circ_2$; $-\text{OP(O)(OR}^\circ)_2$; $-\text{OP(O)(OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{SiR}^\circ_3$; $-(\text{alquileo C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{O-N(R}^\circ)_2$; o $-(\text{alquileo C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C(O)O-N(R}^\circ)_2$, donde cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, $-\text{alifático C}_{1-6}$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O(CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{-(anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros)}$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o, sin perjuicio de la definición anterior, dos apariciones independientes de R° , tomadas junto con sus átomos intermedios, forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 12 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden estar sustituidos como se define a continuación.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado al tomar dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios), pueden ser, independientemente, halógeno, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH(OR}^\bullet)_2$; $-\text{O(haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C(O)R}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C(O)OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C(O)OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\bullet_3$, $-\text{OSiR}^\bullet_3$, $-\text{C(O)SR}^\bullet$, $-(\text{alquileo C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C(O)OR}^\bullet$, o $-\text{SSR}^\bullet$, donde cada $\text{R}^\bullet$ no está sustituido o, cuando está precedido por "halo", está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de $-\text{alifático C}_{1-4}$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O(CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo arilo saturado, parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados para un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=\text{O}$ y $=\text{S}$.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}^*_2$, $=\text{NNHC(O)R}^*$, $=\text{NNHC(O)OR}^*$, $=\text{NNHS(O)}_2\text{R}^*$, $=\text{NR}^*$, $=\text{NOR}^*$, $-\text{O(C(R}^*_2))_{2-3}\text{O-}$, o $-\text{S(C(R}^*_2))_{2-3}\text{S-}$, donde cada

aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a carbonos sustituibles cercanos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^*)_{2-3}O-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} , que puede estar sustituido, tal como se define a continuación, o un anillo arilo saturado, parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^*$, $-(haloR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^{*2}$ o $-NO_2$, donde cada R^* no está sustituido o está precedido por "halo" está sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustuible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^+$,

$-NR^{+2}$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2NR^{+2}$, $-C(S)NR^{+2}$, $-C(NH)NR^{+2}$, o $-N(R^+)S(O)_2R^+$; donde cada R^+ es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, $-OPh$ no sustituido o un anillo arilo, saturado, parcialmente insaturado o de 3 a 6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R^+ , tomadas junto con sus átomos intermedios forman un anillo mono o bicíclico de 3 a 12 miembros no sustituido, saturado, parcialmente insaturado o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un grupo alifático de R^+ son independientemente halógeno, $-R^*$, $-(haloR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^{*2}$ o $-NO_2$. en donde cada R^* no está sustituido o, cuando es precedido por "halo" solo se sustituye con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros o arilo que tiene 0-4

heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R^+ incluyen $=O$ y $=S$.

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

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

El término “alquilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 20 (por ejemplo, de 1 a 10 o de 1 a 6) carbonos. En algunas modalidades, un grupo alquilo no está ramificado (es decir, es lineal); en algunas modalidades, un grupo alquilo está ramificado. Los grupos alquilo están ejemplificados, entre otros, por metilo, etilo, *n*- e *iso*-propilo, *n*-, *sec*-, *iso*- y *terc*-butilo y neopentilo.

El término “alquilenilo”, como se usa en la presente, representa un grupo hidrocarburo divalente saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, y está ejemplificado por metileno, etileno, isopropileno y similares. El término “alquilenilo C_x - C_y ” representa grupos alquilenilo que tienen carbonos entre x e y . Los valores ilustrativos para x son 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y los valores ilustrativos para y son 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 (por ejemplo, alquilenilo C_1 - C_6 , C_1 - C_{10} , C_2 - C_{20} , C_2 - C_6 , C_2 - C_{10} o C_2 - C_{20}). En algunas modalidades, el alquilenilo puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes, como se define en la presente.

El término “alquenilo”, como se usa en la presente, representa grupos monovalentes de cadena lineal o ramificada de, a menos que se especifique lo contrario, 2 a 20 carbonos (por ejemplo, de 2 a 6 o de 2 a 10 carbonos) que contienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono y está ejemplificado por etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo. Los alquenilos incluyen isómeros *cis* y *trans*. El término “alquenileno”, como se usa en la presente, representa grupos divalentes de cadena lineal o ramificada de, a menos que se especifique lo contrario, 2 a 20 carbonos (por ejemplo, de 2 a 6 o de 2 a 10 carbonos) que contienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono.

El término “alquinilo”, como se usa en la presente, representa grupos monovalentes de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos (por ejemplo, de 2 a 4, de 2 a 6 o de 2 a 10 carbonos) que contienen un enlace triple carbono-carbono y está ejemplificado por etinilo y 1-propinilo.

El término “alquinil sulfona”, como se usa en la presente, representa un grupo que comprende la

estructura $\text{---}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}\text{---}\equiv\text{R}$, donde R es cualquier sustituyente químicamente factible descrito en la presente.

El término "amino", como se usa en la presente, representa $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, por ejemplo, $-\text{NH}_2$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

- 5 El término "aminoalquilo", como se usa en la presente, representa un resto alquilo sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más restos de amino.

El término "aminoácido", como se describe en la presente, se refiere a una molécula que tiene una cadena lateral, un grupo amino y un grupo ácido (por ejemplo, $-\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{SO}_3\text{H}$), donde el aminoácido está unido al grupo molecular original por la cadena lateral, grupo amino o grupo

10 ácido (por ejemplo, la cadena lateral). Como se usa en la presente, el término "aminoácido" en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto o sustancia que se pueda incorporar a una cadena de polipéptidos, por ejemplo, mediante la formación de uno o más enlaces peptídicos. En algunas modalidades, un aminoácido tiene la estructura general $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{R})-\text{COOH}$. En algunas modalidades, un aminoácido es un aminoácido natural. En algunas

15 modalidades, un aminoácido es un aminoácido sintético; en algunas modalidades, un aminoácido es un D-aminoácido; en algunas modalidades, un aminoácido es un L-aminoácido. "Aminoácido estándar" hace referencia a cualquiera de los veinte aminoácidos L estándar que se hallan comúnmente en péptidos de origen natural. Ejemplos de aminoácidos incluyen alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina,

20 hidroxinorvalina opcionalmente sustituida, isoleucina, leucina, lisina, metionina, norvalina, ornitina, fenilalanina, prolina, pirrolisina, selenocisteína, serina, taurina, treonina, triptófano, tirosina y valina.

El término "arilo", como se usa en la presente, representa un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o multicíclico monovalente formado por átomos de carbono, donde el anillo unido al

25 grupo colgante es aromático. Los ejemplos de grupos arilo son fenil, naftilo, fenantrenilo y antracenilo. Un anillo arilo puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de anillo de carbono que da lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido a menos que se especifique otra cosa.

El término " C_0 ", como se usa en la presente, representa un enlace. Por ejemplo, parte del término

30 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})-(\text{alquilenos } \text{C}_0\text{-C}_5\text{-H})-$ incluye $-\text{N}(\text{C}(\text{O})-(\text{alquilenos } \text{C}_0\text{-H})-$, que también está representado

por -N(C(O)-H)-.

Los términos "carbocíclico" y "carbociclilo", como se usan en la presente, se refieren a una estructura de anillo monocíclica, bicíclica o tricíclica C₃-C₁₂ monovalente, opcionalmente sustituida, que puede estar unida por puente, fusionada o espirocíclica, en la que todos los anillos
5 están formados por átomos de carbono y al menos un anillo no es aromático. Las estructuras carbocíclicas incluyen grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Los ejemplos de grupos carbociclilo son ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclooctinilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fluorenilo, indenilo, indanilo, decalinilo y similares. Un anillo carbocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo del anillo que da lugar a una estructura estable y cualquiera
10 de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido a menos que se especifique otra cosa.

El término "carbonilo", tal como se usa en la presente, representa un grupo C(O), que también puede estar representado como C=O.

El término "carboxilo", como se usa en la presente, significa -CO₂H, (C=O)(OH), COOH o
15 C(O)OH o sus homólogos no protonados.

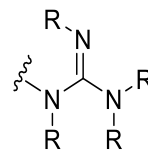
El término "ciano", como se usa en la presente, representa un grupo -CN.

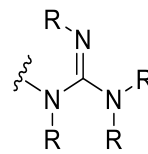
El término "cicloalquilo", como se usa en la presente, representa un grupo hidrocarburo cíclico saturado monovalente, que puede estar puenteado, fusionado o espirocíclico que tiene tres a
ocho carbonos de anillo, a menos que se indique de otro modo, y se ejemplifica mediante
20 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y cicloheptilo.

El término "cicloalquenilo", como se usa en la presente, representa un grupo hidrocarburo cíclico saturado, no aromático, monovalente, que puede estar puenteado, fusionado o espirocíclico que tiene de tres a ocho carbonos en el anillo, a menos que se especifique lo contrario, y que contiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono.

25 El término "diastereómero", como se usa en la presente, se refiere a estereoisómeros que no son imágenes espectrales entre sí y no pueden superponerse entre sí.

El término "enantiómero", como se usa en la presente, se refiere a cada forma ópticamente activa individual de un compuesto de la invención, con una pureza óptica o exceso enantiomérico (según se determina mediante los métodos estándar en la técnica) de al menos 80 % (es decir,
30 al menos 90 % de un enantiómero y como máximo 10 % del otro enantiómero), preferentemente al menos 90 % y más preferentemente al menos 98 %.



El término "guanidinilo" se refiere a un grupo que tiene la estructura: , donde cada R es, independientemente, cualquier sustituyente químicamente factible descrito en la presente.

El término "guanidinoalquil alquilo", como se usa en la presente, representa un resto alquilo sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más restos de guanidinilo.

- 5 El término "haloacetilo", como se usa en la presente, hace referencia a un grupo acetilo donde al menos uno de los hidrógenos puede remplazarse con un halógeno.

El término "haloalquilo", como se usa en la presente, representa un resto alquilo sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más de los mismos restos de halógeno diferentes.

- 10 El término "halógeno", como se usa en la presente, representa un halógeno seleccionado de bromo, cloro, yodo o flúor.

El término "heteroalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo "alquilo", como se define en la presente, donde al menos un átomo de carbono se reemplazó con un heteroátomo (por ejemplo, un átomo O, N o S). El heteroátomo puede aparecer en el medio o al final del radical.

- 15 El término "heteroarilo", tal como se usa en la presente, representa una estructura de anillo monovalente, monocíclica o policíclica que contiene al menos un anillo completamente aromático: es decir, contiene $4n+2$ electrones pi dentro del sistema de anillo monocíclico o policíclico y contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S en ese anillo aromático. Ejemplos de grupos heteroarilo no sustituidos tienen de 1 a 12 (por ejemplo, 1 a 11,
- 20 1 a 10, 1 a 9, 2 a 12, 2 a 11, 2 a 10 o 2 a 9) carbonos. El término "heteroarilo" incluye grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos donde cualquiera de los anillos heteroaromáticos anteriores se fusionan con uno o más anillos arilo o carbocíclico, por ejemplo, un anillo fenilo o un anillo ciclohexano. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirazolilo, benzooxazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, quinolinilo,
- 25 tetrahydroquinolinilo y 4-azaindolilo. Un anillo heteroarilo puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo del anillo que da lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido a menos que se especifique otra cosa. En algunas modalidades, el heteroarilo está sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes.

El término "heterocicloalquilo", tal como se usa en la presente, representa un sistema de anillo

monocíclico, bicíclico o policíclico monovalente, que puede estar puenteado, fusionado o ser espirocíclico, donde al menos un anillo es no aromático y donde el anillo no aromático contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros tiene de cero a dos enlaces dobles, y los
5 anillos de 6 y 7 miembros tienen de cero a tres enlaces dobles. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo no sustituidos tienen de 1 a 12 (por ejemplo, 1 a 11, 1 a 10, 1 a 9, 2 a 12, 2 a 11, 2 a 10 o 2 a 9) carbonos. El término "heterocicloalquilo" también representa un compuesto heterocíclico que tiene una estructura multicíclica con puente en la que uno o más carbonos o heteroátomos unen dos miembros no adyacentes de un anillo monocíclico, por ejemplo, un grupo
10 quinuclidinilo. El término "heterocicloalquilo" incluye grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado con uno o más anillos aromáticos, carbocíclicos, heteroaromáticos o heterocíclicos, por ejemplo, un anillo arilo, un anillo ciclohexano, un anillo ciclohexeno, un anillo ciclopentano, un anillo ciclopenteno, un anillo piridina o un anillo pirrolidina. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo son pirrolidinilo, piperidinilo, 1,2,3,4-
15 tetrahidroquinolinilo, decahidroquinolinilo, dihidropirrolpiridina y decahidronaftiridinilo. Un anillo heterocicloalquilo puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo del anillo que da lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido a menos que se especifique otra cosa.

El término "hidroxi", como se usa en la presente, representa un grupo -OH.

20 El término "hidroxialquilo", como se usa en la presente, representa un resto alquilo sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más restos -OH.

El término "isómero", como se usa en la presente, se refiere a cualquier tautómero, estereoisómero, atropisómero, enantiómero o diastereómero de cualquier compuesto de la invención. Se reconoce que los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros
25 quirales y/o enlaces dobles y, por lo tanto, existen como estereoisómeros, tales como isómeros de enlace doble (es decir, isómeros E/Z geométricos) o diastereómeros (por ejemplo, enantiómeros (es decir, isómeros (+) o (-)) o cis/trans). De acuerdo con la invención, las estructuras químicas ilustradas en la presente y, por lo tanto, los compuestos de la invención, comprenden todos los estereoisómeros correspondientes, es decir, tanto la forma
30 estereoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) como mezclas enantioméricas y estereoisoméricas, por ejemplo,

racematos. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas de los compuestos de la invención se pueden resolver comúnmente en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes mediante métodos conocidos, tales como cromatografía de gases de fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento de fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sales quirales o cristalización del compuesto en un solvente quiral. También es posible obtener los enantiómeros y estereoisómeros de intermedios, reactivos y catalizadores estereoméricamente o enantioméricamente puros mediante métodos sintéticos asimétricos conocidos.

Tal como se usa en la presente, el término “enlazador” se refiere a un resto orgánico divalente que conecta un primer resto (por ejemplo, una parte de un macrociclo) con un segundo resto (por ejemplo, una segunda parte del mismo macrociclo). En algunas modalidades, el enlazador da como resultado un compuesto que puede alcanzar una IC₅₀ de 2 μ M o menos en el protocolo de ensayo de interrupción Ras-RAF proporcionado en la presente:

El objetivo de este ensayo bioquímico es medir la capacidad de los compuestos de prueba de facilitar la formación de complejo ternario entre una isoforma Ras cargada con nucleótido y ciclofilina A; el complejo ternario resultante altera la unión a una construcción de BRAF^{RBD}, que inhibe la señalización de Ras a través de un efector RAF.

En un amortiguador de ensayo que contiene 25 mM de HEPES pH 7,3, Tween20 al 0,002 %, BSA al 0,1 %, 100 mM de NaCl y 5 mM de MgCl₂, Ciclofilina A sin etiqueta, His6-K-Ras-GMPPNP (u otra variante de Ras) y GST-BRAF^{RBD} se combinan en una placa de ensayo de 384 pocillos a concentraciones finales de 25 μ M, 12,5 nM y 50 nM, respectivamente. El compuesto está presente en pocillos de placa como una serie de dilución de 10 puntos 3 veces que comienza a una concentración final de 30 μ M. Después de la incubación a 25 °C durante 3 horas, una mezcla de Anti-His Eu-W1024 y anti-GST alofococianina se agrega luego a los pocillos de muestra de ensayo a concentraciones finales de 10 nM y 50 nM, respectivamente, y la reacción se incuba durante 1,5 horas adicionales. La señal TR-FRET se lee en un lector de microplacas (Ex 320 nm, Em 665/615 nm). Los compuestos que facilitan la alteración del complejo Ras:RAF se identifican como aquellos que provocan una reducción de la relación TR-FRET con respecto a los pocillos de control con DMSO.

Este ensayo se puede usar para evaluar la selectividad también. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención es selectivo para uno o más mutantes de Ras particulares

sobre otros mutantes de Ras o de tipo salvaje en comparación con lo que se conoce en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede ser más selectivo para KRAS G12C o G13C frente a K-Ras de tipo salvaje. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula IIa-1 y Fórmula IIa-2 puede ser más selectivo para K-Ras G12C, K-Ras G13C, K-Ras G12D o K-Ras G12V en comparación con K-Ras de tipo salvaje. Por ejemplo, un compuesto con la Fórmula IIIa-1 y Fórmula IIIa-2 puede ser más selectivo para K-Ras G12D o K-Ras G12V en comparación con K-Ras de tipo salvaje. Por ejemplo, un compuesto con la Fórmula IVa y subfórmulas de esta puede ser más selectivo para K-Ras G12C o K-Ras G13C en comparación con K-Ras de tipo salvaje. Por ejemplo, un compuesto con la Fórmula VIa y subfórmulas de esta puede ser más selectivo para K-Ras G12D en comparación con K-Ras de tipo salvaje. Por ejemplo, un compuesto con la Fórmula VIIa y subfórmulas de esta puede ser más selectivo para K-Ras G12D en comparación con K-Ras de tipo salvaje.

Sin limitarse por la teoría, los inventores postulan que las interacciones no covalentes de “L” y la proteína chaperona (por ejemplo, ciclofilina A) pueden contribuir a la inhibición de la actividad de Ras. Por ejemplo, interacciones van der Waals, hidrofóbicas, hidrofílicas y de enlace de hidrógeno, y combinaciones de estos, pueden contribuir a la capacidad de de los compuestos de la presente invención para formar complejos y actuar como inhibidores de Ras. Los inventores también postulan que “L” también imparte rigidez estructural a los compuestos, lo que puede optimizar estas interacciones no covalentes, lo cual contribuye a la inhibición de la actividad de Ras.

En algunas modalidades, el enlazador comprende 20 o menos átomos lineales. En algunas modalidades, el enlazador comprende 15 o menos átomos lineales. En algunas modalidades, el enlazador comprende 10 o menos átomos lineales. En algunas modalidades, el enlazador tiene un peso molecular menor que 500 g/mol. En algunas modalidades, el enlazador tiene un peso molecular menor que 400 g/mol. En algunas modalidades, el enlazador tiene un peso molecular menor que 300 g/mol. En algunas modalidades, el enlazador tiene un peso molecular menor que 200 g/mol. En algunas modalidades, el enlazador tiene un peso molecular menor que 100 g/mol. En algunas modalidades, el enlazador tiene un peso molecular menor que 50 g/mol.

Como se usa en la presente, un “resto orgánico monovalente” es menor que 500 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente» es menor que 400 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es menor que 300 kDa. En algunas modalidades, un “resto

orgánico monovalente” es menor que 200 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es menor que 100 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es menor que 50 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es menor que 25 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es menor que 20 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es menor que 15 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es menor que 10 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es menor que 1 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es menor que 500 g/mol. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” varía entre 500 g/mol y 500 kDa.

- 10 El término “estereoisómero”, como se usa en la presente, se refiere a todas las formas isoméricas, así como conformacionales, distintas posibles que puede poseer un compuesto (por ejemplo, un compuesto de cualquier fórmula descrita en la presente), en particular, todas las formas estereoquímicamente y conformacionalmente isoméricas posibles, todos los diastereómeros, enantiómeros o confórmers de la estructura molecular básica, inclusive
- 15 atropisómeros. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en distintas formas tautoméricas, las cuales están incluidas en el alcance de la presente invención.

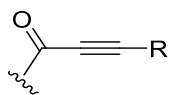
El término “sulfonilo”, como se usa en la presente, representa un grupo $-S(O)_2-$.

El término “tiocarbonilo”, como se usa en la presente, hace referencia a un grupo $-C(S)-$.

- El término “vinil cetona”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo que comprende un grupo carbonilo conectado directamente a un enlace doble carbono-carbono.
- 20

El término “vinil sulfona”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo que comprende un grupo sulfonilo conectado directamente a un enlace doble carbono-carbono.

El término “inona”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo que comprende la estructura



, donde R es cualquier sustituyente químicamente factible descrito en la presente.

- 25 Los expertos en la técnica, al leer la presente descripción, comprenderán que ciertos compuestos descritos en la presente pueden proporcionarse o utilizarse en cualquiera de una variedad de formas como, por ejemplo, formas de sal, formas protegidas, formas de profármaco, formas de éster, formas isoméricas (por ejemplo, isómeros ópticos o estructurales), formas isotópicas, etc. En algunas modalidades, la referencia a un compuesto particular puede relacionarse a una forma
- 30 específica de ese compuesto. En algunas modalidades, la referencia a un compuesto particular

puede relacionarse a ese compuesto en cualquier forma. En algunas modalidades, por ejemplo, una preparación de un solo estereoisómero de un compuesto puede considerarse una forma del compuesto distinta a una mezcla racémica del compuesto; una sal particular de un compuesto puede considerarse una forma diferente de otra forma de sal del compuesto; una preparación que contiene un isómero de conformación ((Z) o (E)) de un enlace doble puede considerarse una forma diferente del compuesto que contiene el otro isómero de conformación ((E) o (Z)) del enlace doble; una preparación en la que uno o más átomos son un isótopo diferente al que está presente en una preparación de referencia puede considerarse una forma diferente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos

En la presente se proporcionan inhibidores de Ras. El enfoque descrito en la presente implica la formulación de un complejo, o conjugado, de tres componentes de alta afinidad entre un ligando sintético y dos proteínas intracelulares que no interactúan en condiciones fisiológicas normales: la proteína objetivo de interés (por ejemplo, Ras) y una chaperona citosólica expresada ampliamente (proteína presentador) en la célula (por ejemplo, ciclofilina A). Más específicamente, en algunas modalidades, los inhibidores de Ras descritos en la presente inducen una nueva cavidad de unión en Ras al impulsar la formación de un complejo, o conjugado, triple de alta afinidad entre la proteína Ras y la chaperona citosólica expresada ampliamente, ciclofilina A (CYPA). Sin pretender limitarse a la teoría, los inventores creen que una forma en la que los compuestos de la invención y los complejos, o conjugados, que estos forman logran el efecto inhibidor sobre Ras es mediante oclusión estérica del sitio de interacción entre Ras y moléculas efectoras corriente abajo, como RAF, que son necesarios para propagar la señal oncogénica.

Sin pretender limitarse por la teoría, los inventores postulan que las interacciones covalentes, no covalentes o combinaciones de covalentes y no covalentes de un compuesto de la presente invención con Ras y la proteína chaperona (por ejemplo, ciclofilina A) pueden contribuir a la inhibición de la actividad de Ras. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención forma un aducto covalente con una cadena lateral de una proteína Ras (por ejemplo, una cadena lateral histidina en la posición 61 de una proteína Ras mutante). También pueden formarse aductos covalentes con otras cadenas laterales de Ras. De manera adicional o

alternativa, las interacciones no covalentes podrían tener que ver: por ejemplo, interacciones van der Waals, hidrofóbicas, hidrofílicas y de enlace de hidrógeno, y combinaciones de estos, pueden contribuir a la capacidad de los compuestos de la presente invención para formar complejos y actuar como inhibidores de Ras.

- 5 Por consiguiente, una variedad de proteínas Ras pueden inhibirse mediante un compuesto de la presente invención (por ejemplo, K-Ras, N-Ras, H-Ras, y mutantes de estos en las posiciones 12, 13 y 61, tal como G12C, G12D, G12V, G12S, G13C, G13D, Q61H, Q61K, Q61R y Q61L, y otras descritas en la presente).

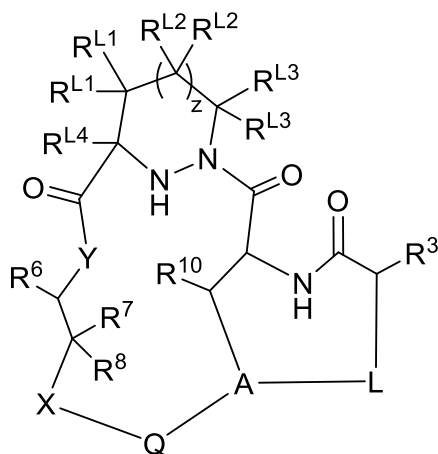
Se conocen métodos para determinar la formación de aductos covalentes. Un método para
10 determinar la formación de aductos covalentes consiste en realizar un ensayo de reticulación, tal como en estas condiciones.

Nota: el siguiente protocolo describe un procedimiento para monitorear la reticulación de K-Ras G12C (GMP-PNP) con un compuesto de la invención. Este protocolo también puede ejecutarse al sustituir otras proteínas Ras o nucleótidos.

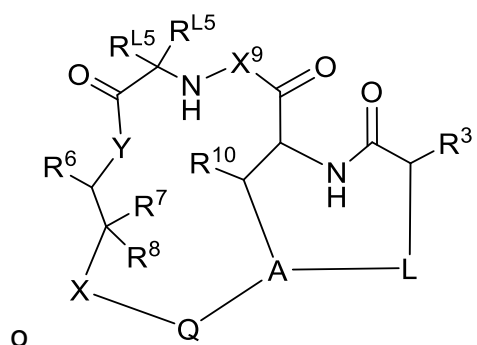
- 15 El propósito de este ensayo bioquímico es medir la capacidad de los compuestos de prueba para etiquetar las isoformas K-Ras cargadas con nucleótidos. En un amortiguador de ensayo que contiene HEPES 12,5 mM pH 7,4, NaCl 75 mM, MgCl₂ 1 mM, BME 1 mM (si se estudia un mutante de cisteína Ras, como K-Ras G12C o G13C), ciclofilina A 5 μM y compuesto de prueba 2 μM, se diluye 10 veces una solución madre 5 μM de K-Ras (1-169) G12C cargada con GMP-
20 PNP para obtener una concentración final de 0,5 μM; con un volumen de muestra final de 100 μL.

La muestra se incuba a 25 °C durante un período de hasta 24 horas antes de inactivarla mediante la adición de 10 μL de ácido fórmico al 5 %. Las muestras inactivadas se centrifugan a 15000 rpm durante 15 minutos en una centrífuga de laboratorio antes de inyectar una alícuota de 10 μL
25 en una columna C4 de fase inversa y eluyendo en el espectrómetro de masas con un gradiente de acetonitrilo en la fase móvil. El análisis de datos sin procesar puede llevarse a cabo usando software Waters MassLynx MS, con % unido calculado a partir de los picos de proteína desconvolucionados para K-Ras etiquetado y no etiquetado.

Por consiguiente, en la presente se proporciona un compuesto que tiene la estructuraDe la
30 Fórmula Ia o Fórmula Ib:



Fórmula Ia



Fórmula Ib

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde

- 5 Q es un arileno bicíclico de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido, un heteroarileno bicíclico de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclileno bicíclico de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido, donde un primer anillo en Q está unido a X, y un segundo anillo en Q está unido a A;

- X es un enlace; un alquileo C₁-C₃ de cadena lineal opcionalmente sustituido con 1 a 3
10 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, -CN, -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃; -O-; -S(O)₀₋₂; *-CH₂-O-; *-CH₂-S(O)₀₋₂; *-O-CH₂-; o *-CH₂-S(O)₀₋₂-, donde "*" representa una parte de X unido a -C(R⁷)(R⁸)-;

Y es -O-, -NH- o -N(alquilo C₁-C₃)-;

- A es alquileo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido,
15 o alquenileno C₂-C₄ opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

- 20 R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆ miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₃

opcionalmente sustituido;

R^7 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

R^8 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -O-(alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido), alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o

R^7 y R^8 juntos forman $=CH_2$, un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un heterociclilo saturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o

10 R^8 y un átomo de anillo en Q, el átomo de carbono al que está unido R^7 , y X para formar un heterociclilo saturado o insaturado de 4 a 9 miembros que está fusionado a Q;

R^6 es hidrógeno o $-CH_3$;

cada R^5 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o haloalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

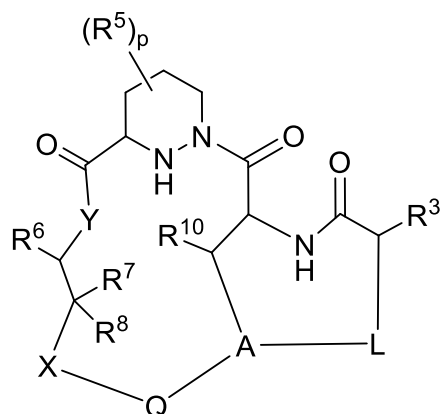
15 p es 0, 1, 2 o 3;

z es 0, 1 o 2;

X^9 es $-NR^{L6}-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$; y

cada R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} , R^{L4} , R^{L5} y R^{L6} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido o heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; o dos cualesquiera de R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} , R^{L4} , R^{L5} y R^{L6} junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo intermedio para formar un cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 8 miembros.

20 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula Ia-1:



Fórmula Ia-1

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde

- 5 Q es un arileno bicíclico de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido, un heteroarileno bicíclico de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclileno bicíclico de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido, donde un primer anillo en Q está unido a X, y un segundo anillo en Q está unido a A;

- X es un enlace; un alquileo C₁-C₃ de cadena lineal opcionalmente sustituido con 1 a 3
10 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, -CN, -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃; -O-; -S(O)₀₋₂; *-CH₂-O-; *-CH₂-S(O)₀₋₂; *-O-CH₂-; o *-CH₂-S(O)₀₋₂-, donde "*" representa una parte de X unido a -C(R⁷)(R⁸)-;

Y es -O-, -NH- o -N(alquilo C₁-C₃)-;

- A es alquileo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido,
15 o alquilenilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

- 20 R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆ miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido o hidroxialquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido;

R^7 es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido;

R^8 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -O-(alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido), alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros
5 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o

R^7 y R^8 se toman juntos para formar =CH₂, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo saturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o

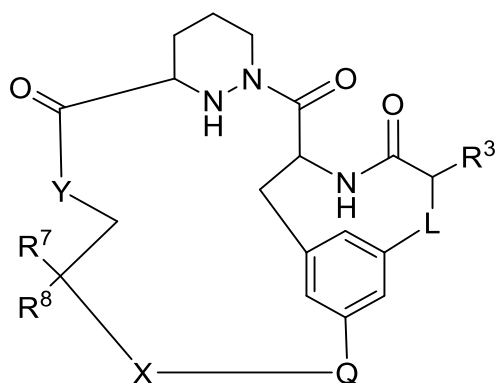
R^8 se toma junto con un átomo de anillo en Q, el átomo de carbono al que está unido R^7 , y X
10 para formar un heterociclilo saturado o insaturado de 4 a 9 miembros que está fusionado a Q;

R^6 es hidrógeno o -CH₃;

cada R^5 es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido o haloalquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido; y

p es 0, 1, 2 o 3.

15 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la fórmula la-2:



Fórmula la-2 o una sal, enantiómero, estereoisómero o

tautómero farmacéuticamente aceptable este, donde:

X es un enlace, --O-, -CH₂-, -CH(CH₃)-, *-CH₂-O- o -CH₂-CH₂-, donde "*" representa una parte de X unida a C(R⁴)(R⁵);

20 Y es -O- o -NH-;

L es un enlazador;

R^3 es -alquilo C₁-C₄, -(CH₂)₀₋₁-(cicloalquilo C₃-C₆) o -cicloalquilo C₄-C₆;

R^7 es hidrógeno, halo o alquilo C₁-C₃;

R^8 es hidrógeno, halo, -OH, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, alqueno C₁-C₃-O-alquilo C₁-C₃,
25 haloalquilo C₁-C₃, -(CH₂)₀₋₁-cicloalquilo C₃-C₆, cianoalquilo C₁-C₃ o -(CH₂)₀₋₁-arilo (bencilo), o

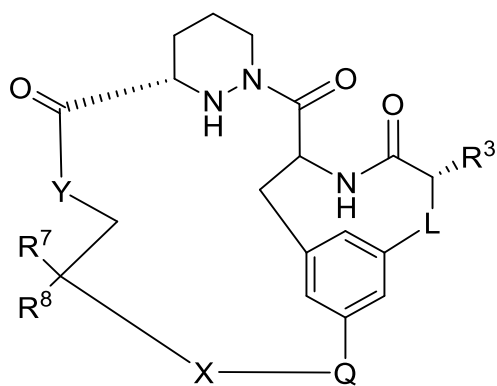
R⁷ y R⁸ se toman juntos para formar =CH₂, o un cicloalquilo C₃-C₆, o

R⁸ se toma junto con un átomo de anillo de Q, el átomo de carbono al que está unido y X para formar un heterociclilo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros;

Q es un arileno bicíclico, un heteroarileno bicíclico o un heterociclileno bicíclico, donde:

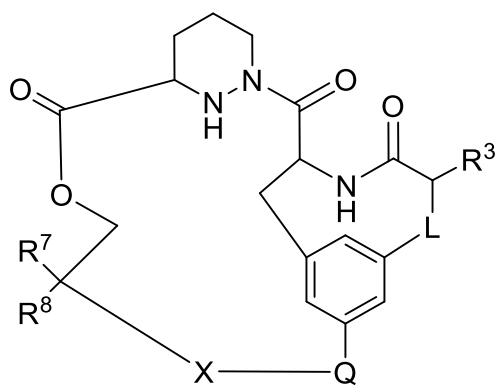
- 5 un primer anillo en Q está unido a X, y un segundo anillo en Q está unido a Z; y
- Q está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de =O; -CN; halógeno; -alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de halo, CN, OH, -O-(alquilo C₁-C₃), -C(O)-(alquilo C₁-C₃), -O-(alquinilo C₂-C₃), -(cicloalquilo C₃-C₆) o un heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros; -O-alquilo (C₁-C₃)
- 10 opcionalmente sustituido con uno o más halos seleccionados independientemente; alquenilo C₂-C₅ opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de -CN u -OH; alquinilo C₂-C₃; -S(O)₂-alquilo C₁-C₃; -(CH₂)₀₋₁-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de halo, =O, -CN, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con -CN u -O-alquilo C₁-C₃, -C(O)-heterociclilo saturado, -O-heterociclilo saturado, O-
- 15 cicloalquilo u -O-arilo; -(CH₂)₀₋₁-heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de halo, -CN, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con -CN u -O-alquilo C₁-C₃, -C(O)-heterociclilo saturado, -O-heterociclilo saturado, O-cicloalquilo u -O-arilo; -(CH₂)₀₋₁-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de halo, -CN, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con -CN u -O-alquilo
- 20 C₁-C₃, -C(O)-heterociclilo saturado, -O-heterociclilo saturado, O-cicloalquilo u -O-arilo; -(CH₂)₀₋₁-arilo opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de halo, -CN, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con -CN u -O-alquilo C₁-C₃, -C(O)-heterociclilo saturado, -O-heterociclilo saturado, O-cicloalquilo u -O-arilo; -C(O)-NH-(alquilo C₁-C₃); -C(O)-N(alquilo C₁-C₃)₂; alquenileno C₂-C₃=N-O-(alquilo C₁-C₃) opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₆; o
- 25 dos sustituyentes en los mismos átomos del anillo o en átomos adyacentes de Q se toman juntos para formar un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de halo, =O, -CN, alquilo C₁-C₃ u -O-alquilo C₁-C₃; y fusionado a Q.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la fórmula 1a-3:



Fórmula Ia-3 o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la fórmula (Ic):



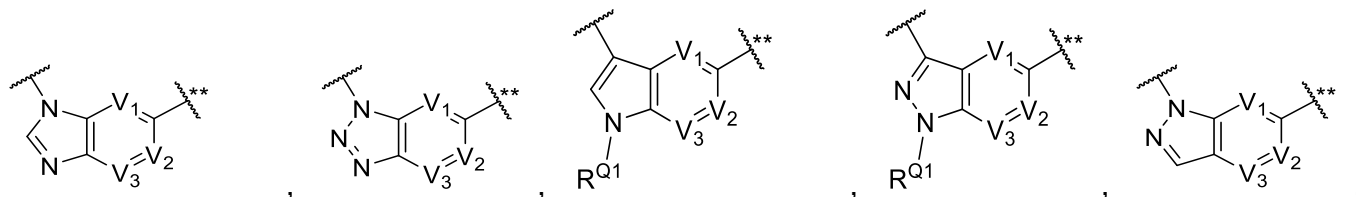
(Ic), o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero

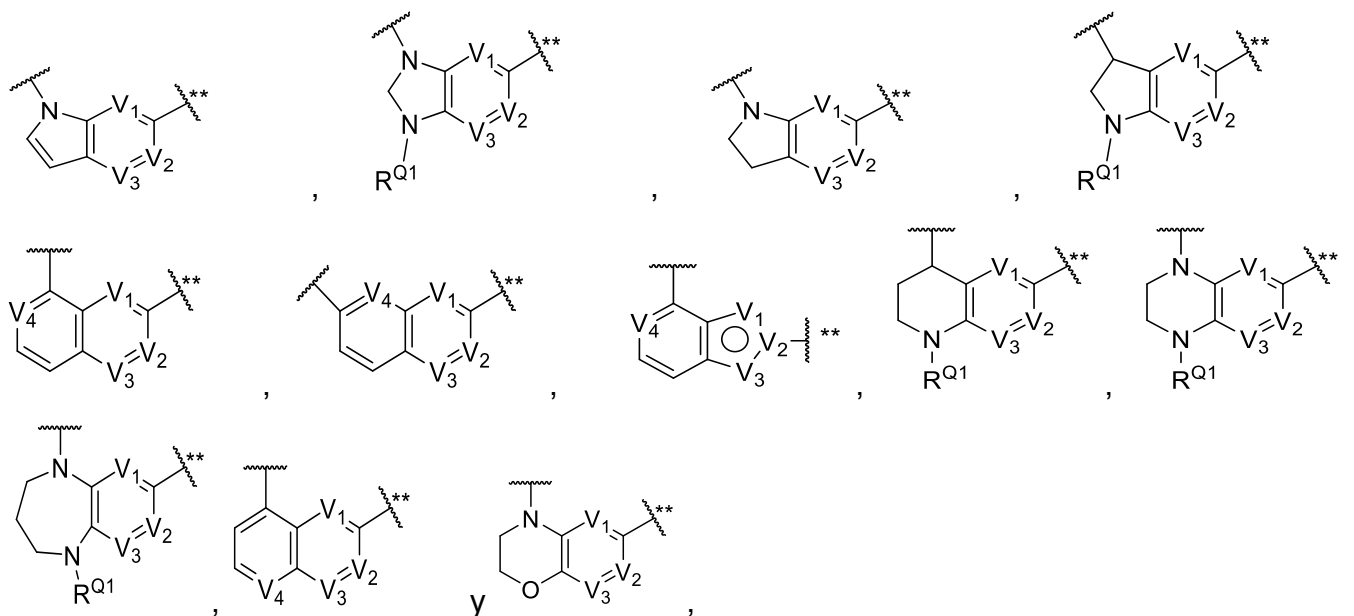
5 farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, Q es un heteroarileno 5,6 bicíclico, un heterociclileno 5,6 bicíclico, un heteroarileno 6,6 bicíclico o un heterociclileno 6,6 bicíclico; y donde Q está opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Q es un heteroarileno 5,6 bicíclico, donde Q está opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Q es un heterociclileno 5,6 bicíclico, donde Q está opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Q es un heteroarileno 6,6 bicíclico, donde Q está opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Q es un heterociclileno 6,6 bicíclico, donde Q está opcionalmente sustituido.

10

En algunas modalidades, Q se selecciona del grupo que consiste en:





donde:

- 5 cada uno de V₁, V₂, V₃ y V₄ es independientemente C, CH, CF o N;
 R^{Q1} es -S(O)₂-R^{Q11}, -C(O)-R^{Q11}, -S(O)₂-N(R^{Q11})R^{Q12}, -C(O)-N(R^{Q11})R^{Q12}, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, un heterociclilo, arilo o heteroarilo de 4 a 14 miembros, donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos; o
 R^{Q1} se toma junto con el átomo de nitrógeno al que está unido y un átomo de anillo adyacente
 10 para formar un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que opcionalmente se fusiona además a un anillo de 5 a 6 miembros;
 cada uno de R^{Q11} y R^{Q12} es independientemente alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, un heterociclilo de 4 a 14 miembros, arilo o heteroarilo, donde cada uno de R^{Q11} y R^{Q12} está opcionalmente sustituido; o
 15 R^{Q11} y R^{Q12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, donde el anillo formado al tomar R^{Q11} y R^{Q12} juntos se fusiona opcionalmente a otro anillo de 5 a 6 miembros.
 En algunas modalidades, Q está opcionalmente sustituido con 1 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de =O; halo; -OH; -CN; -alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con uno o
 20 más seleccionados independientemente de halo, CN, OH, -O-(alquilo C₁-C₃), -C(O)-(alquilo C₁-C₃), -O-C(O)-N(alquilo C₁-C₃)₂, -O-(alquilo C₂-C₃), -(cicloalquilo C₃-C₆), un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₃ o un heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros; -O-alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno o más halos seleccionados

independientemente; -alquenilo C₂-C₅ opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de -CN u -OH; alquinilo C₂-C₃ opcionalmente sustituido con un heteroarilo; -S(O)₂-alquilo C₁-C₃; -(CH₂)₀₋₁-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, alquilo C₁-C₃ seleccionados independientemente opcionalmente sustituidos con -CN o -O-

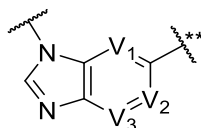
5 alquilo C₁-C₃, -C(O)-heterociclilo saturado, -O-heterociclilo saturado, O-cicloalquilo u -O-arilo; -(CH₂)₀₋₁-heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, alquilo C₁-C₃ seleccionados independientemente opcionalmente sustituidos con -CN o -O-alquilo C₁-C₃, -C(O)-heterociclilo saturado, -O-heterociclilo saturado, O-cicloalquilo u -O-arilo; -(CH₂)₀₋₁-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, alquilo C₁-C₃ seleccionados

10 independientemente opcionalmente sustituidos con -CN o -O-alquilo C₁-C₃, -C(O)-heterociclilo saturado, -O-heterociclilo saturado, O-cicloalquilo u -O-arilo; -(CH₂)₀₋₁-arilo opcionalmente sustituido con uno o más seleccionado independientemente de halo, -CN, -alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con -CN, -C(O)-O-alquilo C₁-C₃, -alquilenilo C₁-C₃-O-alquilo C₁-C₃, -O-alquilo C₁-C₃, NO₂, -C(O)-heterociclilo saturado, -CH₂-heterociclilo saturado, -O-heterociclilo saturado, O-cicloalquilo u -O-arilo; -CH₂-O-heteroarilo, -C(O)-NH-(alquilo C₁-C₃); -C(O)-N(alquilo C₁-C₃)₂; alquenileno C₂-C₃=N-O-(alquilo C₁-C₃) opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₆;

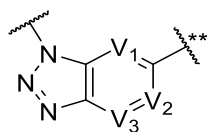
15 o

dos sustituyentes en Q se toman juntos para formar un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de halo, =O, -CN, alquilo C₁-C₃ u -O-alquilo C₁-C₃; y fusionado a Q; y

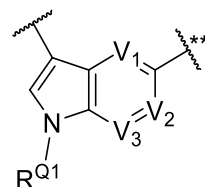
20 “**” representa una parte de Q que está unida al anillo Z.



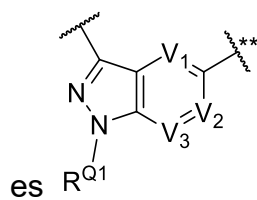
En algunas modalidades, Q es . En algunas modalidades, Q es



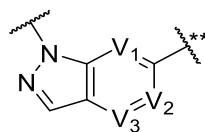
. En algunas modalidades, Q es



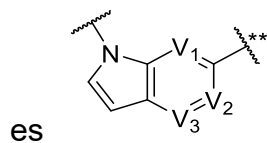
. En algunas modalidades, Q



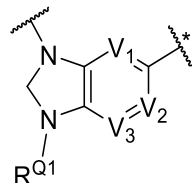
. En algunas modalidades, Q es



. En algunas modalidades, Q

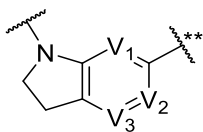


. En algunas modalidades, Q es

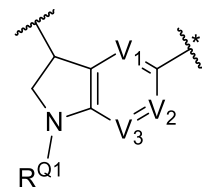


. En algunas

modalidades, Q es

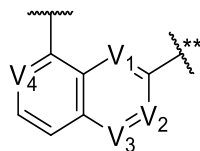


. En algunas modalidades, Q es

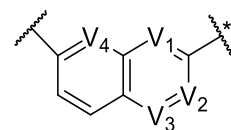


. En

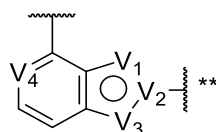
algunas modalidades, Q es



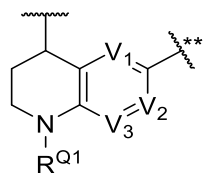
. En algunas modalidades, Q es



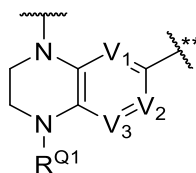
5 . En algunas modalidades, Q es



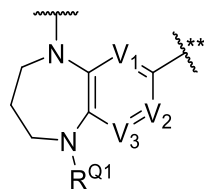
. En algunas modalidades, Q es



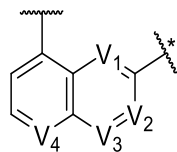
. En algunas modalidades, Q es



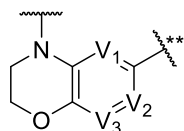
. En algunas modalidades, Q es



. En algunas modalidades, Q es



. En algunas modalidades, Q es

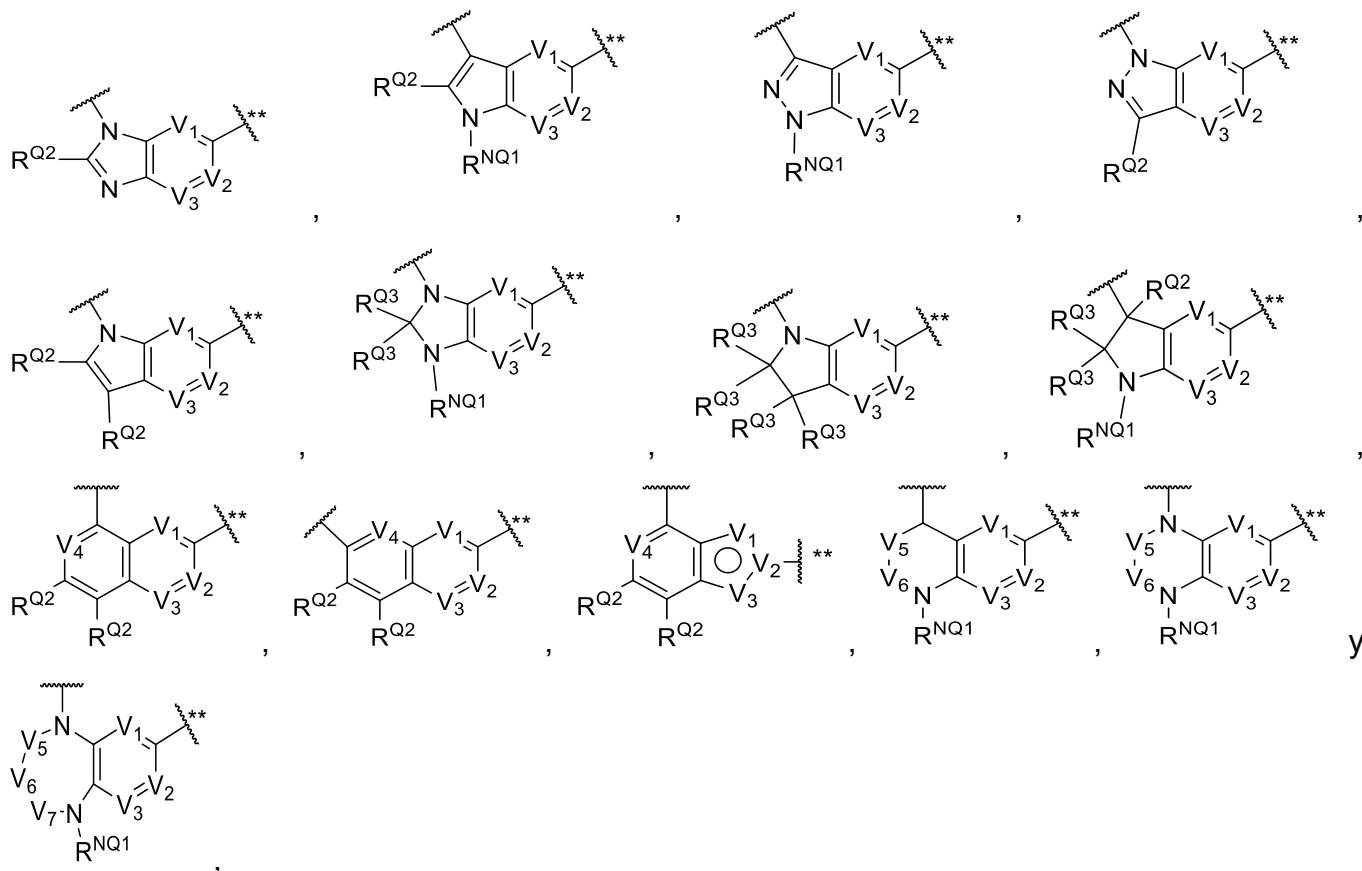


10 En algunas modalidades, Q se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, -CN, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂CH₃, -CH₂CN, -(CH₂)₂CN, -

OCH₃, -CH₂-O-CH₃, -(CH₂)₂-O-CH₃, -CH₂-O-CH₂-CN, -CH(CN)-CH₃, -C(O)-N(CH₃)₂, -C(O)-NH-CH₃, -C(O)-CH₃, -S(O)₂CH₃, -C(CH₃)=N-O-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)=N-O-CH₃, -C≡C-CH₃, -C≡CH, -CH=CH-CN, -CH₂-O-CH₂-C≡CH, -C(CH₃)(CN)CH₂CN, -CH₂-O-C(O)-N(CH₃)₂, 1-(ciclopentil)-1-cianoetan-1-ilo, 1-(tetrahidrofuran-3-il)-1-cianoetan-1-ilo, 1-(tetrahidropiran-4-il)-1-cianoetan-1-ilo, 1,3-dimetoxi-2-cianopropan-2-ilo, 1,4-dimetilpirazol-5-ilo, 1-cianociclobutilo, 1-cianociclopropilo, 1-cianocilopentilo, 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, 1-metilpirazol-5-ilo, (1-metilpirazol-4-il)cianometilo, 1-oxoindolin-5-ilo, 1-oxoisoindolin-4-ilo, 1-oxoisoindolin-6-ilo, 2-(2-metoxietan-1-il)fenilo, 3-(1,1-dioxotiomorfolin-1-ilmetil)fenilo, 2-(tetrahidropiran-4-iloxi)fenilo, 2,2-difluoro-benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo, 2-clorofenilo, 2-ciano-2-tetrahidrofuran-3-ilpropanilo, 2-ciano-3-clorofenilo, 2-ciano-3-fluorofenilo, 2-ciano-3-metoxifenilo, 2-ciano-4-fluorofenilo, 2-ciano-4-clorofenilo, 2-ciano-4-metoxibutan-2-ilo, 2-ciano-5-clorofenilo, 2-ciano-5-fluorofenilo, 2-ciano-5-metoxifenilo, 2-ciano-5-(metoximetil)fenilo, 2-ciano-6-clorofenilo, 2-ciano-6-fluorofenilo, 2-ciano-6-bromofenilo, 2-ciano-6-(metoximetil)fenilo, 2-ciano-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)fenilo, 2-cianometilfenilo, 2-cianofenilo, 2-cianopropan-2-ilo, 2-ciclopentilfenilo, 2-difluorometoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxi-6-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxicarbonilfenilo, 2-(metoximetil)fenilo, 2-nitrofenilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-fenoxifenilo, 3-(2-metoxietan-1-il)fenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 3,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilo, 3-ciano-2-metilpropan-2-ilo, 3-cianometilfenilo, 3-cianopentan-3-ilo, 3-cianofenilo, 3-hidroxi-2-metilbutan-2-ilo, 3-hidroxi-3-metil-but-1-ine-1-ilo, 3-metoxi-2-metilbutan-2-ilo, 3-metoxifenilo, 3-metoximetil-5-metilisoxazol-4-ilo, 3-oxo-2-metilbutan-2-ilo, 3-(tetrahidropiran-4-il)-2-cianopropan-2-ilo, 4-cianofenilo, 4-cianotetrahidropiran-4-ilo, 4-metoxifenilo, benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo, benzo[d]oxazol-7-ilo, benzo[d]tiazol-2-ilo, benzo[d]tiazol-4-ilo, benzo[d]tiazol-5-ilo, benzo[d]tiazol-6-ilo, benzo[d]tiazol-7-ilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopropilcianometilo, morfolin-4-ilmetilo, N-metoxiciclopropanecarbimidoilo, fenilo, pirazol-1-ilmetilo, piridin-2-ilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-2-iloximetilo, piridin-3-ilo, piridin-3-il-etinilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, piridin-4-il-etinilo, tetrahidrofuran-3-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilcianometilo, tetrahidropiridin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-(tetrahidropiran-4-il)etan-1-ilo, tetrahidropiran-4-ilcianometilo, o tetrahidropiran-4-ilo, o dos sustituyentes unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar =O, 2,3-dihidrobenzofuran-3,3-diilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3,3-diilo, tetrahidropiran-3,3-diilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-6,6-diilo o tetrahidropiran-4,4-diilo, o

dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes se toman juntos para formar 4-cianobenceno-1,2-diilo, 3-cianobenceno-1,2-diilo, 5-metil-5-cianotetrahidropiran-3,4-diilo, 3-cianociclohexan-1,2-diilo, 3-metoxibenceno-1,2-diilo, benceno-1,2-diilo, 3-oxociclohexil-1,2-diilo, 3-cianociclopentan-1,2-diilo o piridin-3,4-diilo.

5 En algunas modalidades, Q se selecciona del grupo que consiste en:



10 donde:

cada V_1 , V_2 , V_3 y V_4 es independientemente CH, N, C(F), C(CH₃), C(OH), C(OCH₃) o C(CN);
 cada V_5 , V_6 , y V_7 es independientemente C(R^{17a})(R^{17b}), o C(=O), donde cada R^{17a} y R^{17b} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, -alquilo C₁-C₃, -haloalquilo C₁-C₃, -O-alquilo C₁-C₃, -O-haloalquilo C₁-C₃, y no más de dos de V_5 , V_6 y V_7 es C(=O);

15 R^{NQ1} es hidrógeno, -S(O)₂-R^{Q11} opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{Q11}, -S(O)₂-N(R^{Q11})R^{Q12}, -C(O)-N(R^{Q11})R^{Q12}, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, un heterociclilo, arilo o heteroarilo de 4 a 14 miembros, donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos;

cada R^{Q2} es independientemente hidrógeno, -S(O)₂-R^{Q11} opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{Q11},

$-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{\text{Q11}})\text{R}^{\text{Q12}}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{Q11}})\text{R}^{\text{Q12}}$, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , un heterociclilo, arilo o heteroarilo de 4 a 14 miembros, donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos; o

R^{NQ1} y un R^{Q2} se toman junto con los átomos al que están unidos para formar un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, donde el anillo formado al tomar R^{NQ1} y un R^{Q2} juntos se fusiona además opcionalmente a un anillo de 5 a 6 miembros;

cada R^{Q3} es independientemente hidrógeno, CN, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{\text{Q11}}$ opcionalmente sustituido, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\text{Q11}}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{\text{Q11}})\text{R}^{\text{Q12}}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{Q11}})\text{R}^{\text{Q12}}$, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , un heterociclilo, arilo o heteroarilo de 4 a 14 miembros, donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos, o dos

R^{Q3} unidos al mismo átomo se toman juntos para formar $=\text{CH}$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, o $=\text{NR}^{\text{V4}}$; o

dos R^{Q3} unidos al mismo átomo se toman juntos para formar un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, donde el anillo formado al tomar cada R^{Q3} junto se fusiona además opcionalmente a un anillo de 5 a 6 miembros; o

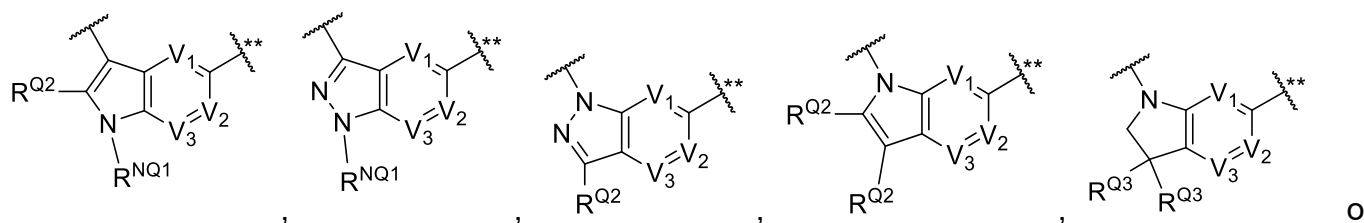
R^{NQ1} y un R^{Q3} se toman junto con los átomos al que están unidos para formar un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, donde el anillo formado al tomar R^{NQ1} y R^{Q3} juntos se fusiona además opcionalmente a un anillo de 5 a 6 miembros;

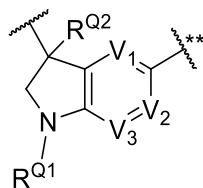
cada uno de R^{Q11} y R^{Q12} es independientemente alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , un heterociclilo de 4 a 14 miembros, arilo o heteroarilo, donde cada uno de R^{Q11} y R^{Q12} está opcionalmente sustituido; o

R^{Q11} y R^{Q12} se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, donde el anillo formado al tomar R^{Q11} y R^{Q12} juntos se fusiona opcionalmente a otro anillo de 5 a 6 miembros; y

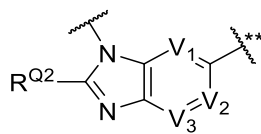
“***” representa una parte de Q que está unida al anillo Z.

En algunas modalidades, Q es

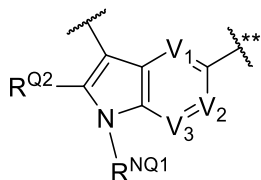




. En algunas modalidades, Q es

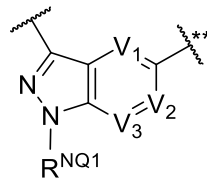


. En algunas modalidades,

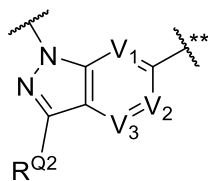


Q es

. En algunas modalidades, Q es

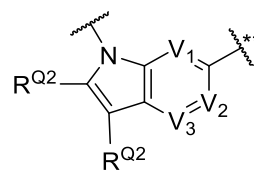


. En algunas

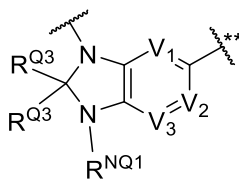


modalidades, Q es

. En algunas modalidades, Q es

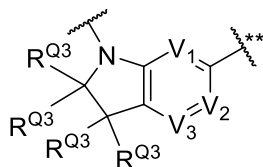


. En



algunas modalidades, Q es

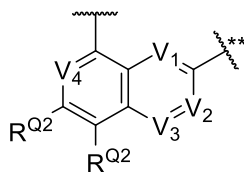
. En algunas modalidades, Q es



5

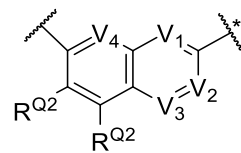
. En algunas modalidades, Q es

. En algunas

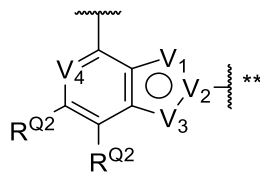


modalidades, Q es

. En algunas modalidades, Q es

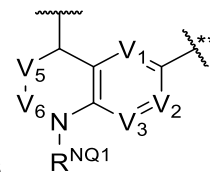


. En

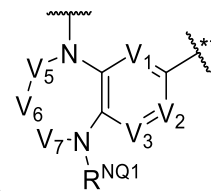
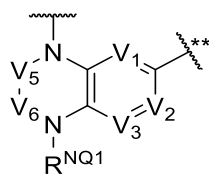


algunas modalidades, Q es

. En algunas modalidades, Q es

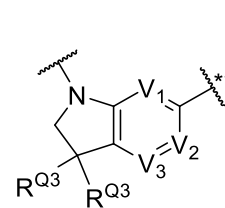
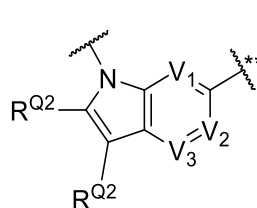
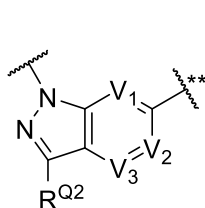
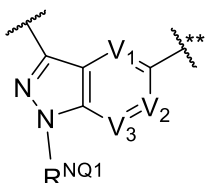
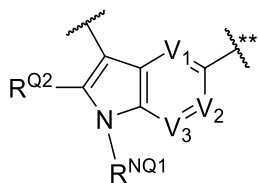


.

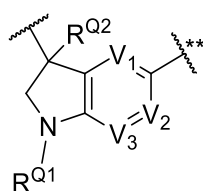


En algunas modalidades, Q es . En algunas modalidades, Q es .

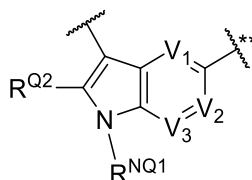
En algunas modalidades, Q se selecciona del grupo que consiste en:



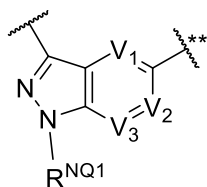
, , , , y



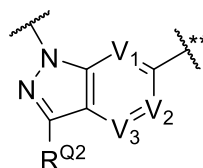
. En algunas modalidades, Q es



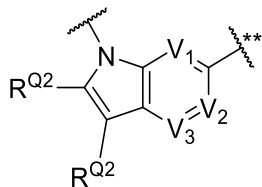
. En algunas modalidades,



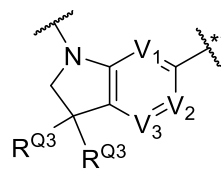
5 Q es . En algunas modalidades, Q es



. En algunas modalidades,

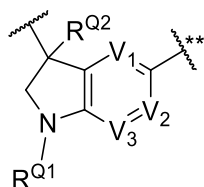


Q es . En algunas modalidades, Q es

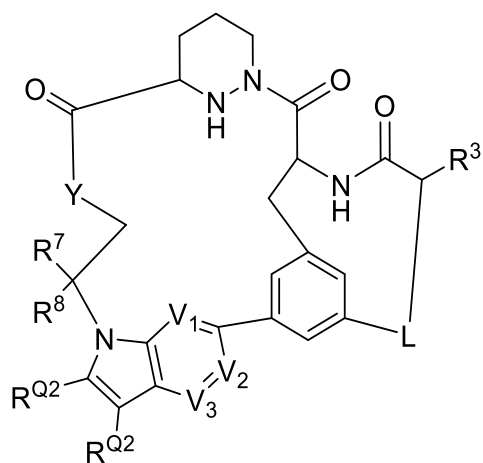


. En algunas

modalidades, Q es

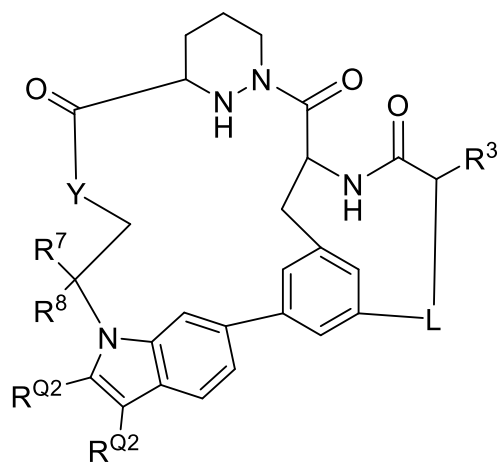


En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la fórmula (Id):



(Id), o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

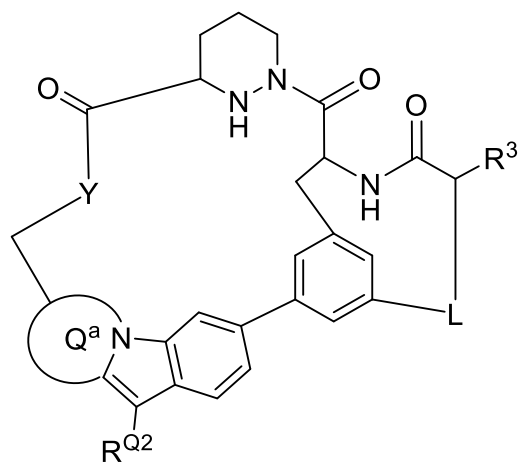
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la fórmula (Ie):



(Ie), o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero

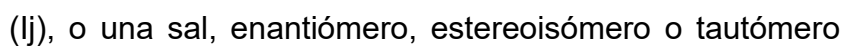
5 farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la fórmula (Ig):

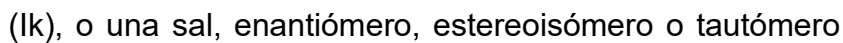


(Ig), o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde Q^a es un heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros.

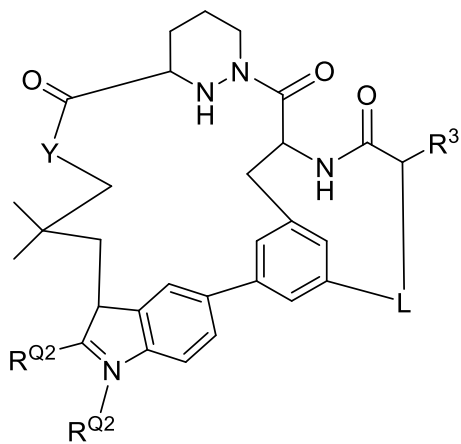
farmacéuticamente aceptable de este.



farmacéuticamente aceptable de este.

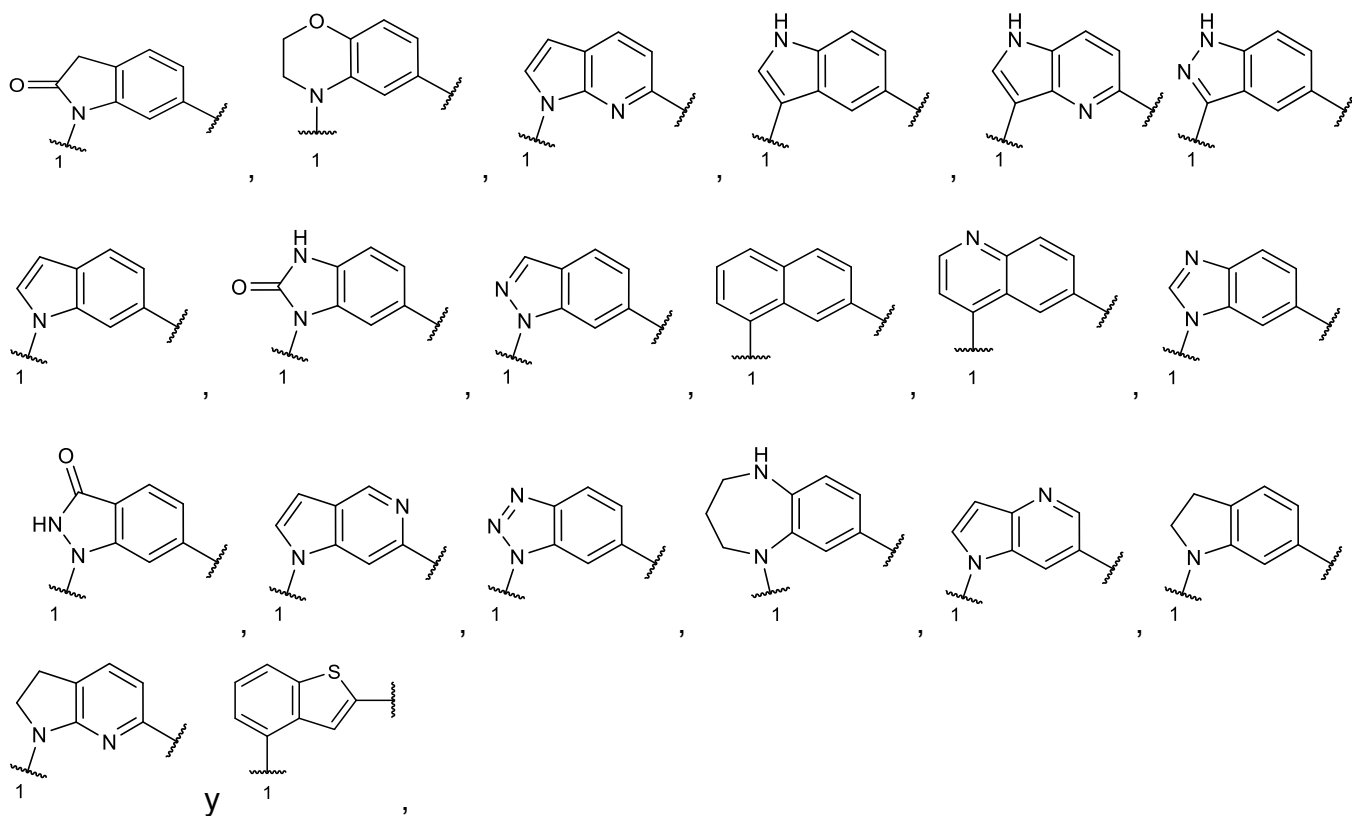


En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la fórmula (Ik'):



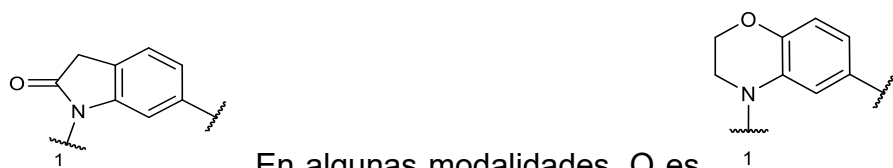
R^{Q2} (Ik'), o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, Q se selecciona del grupo que consiste en::

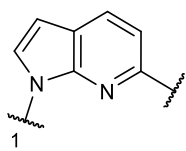


donde:

“1” indica una parte de Q unida a X; y Q está opcionalmente sustituido de manera adicional. En



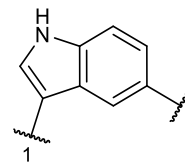
10 algunas modalidades, Q es $\neg$. En algunas modalidades, Q es $\neg$. En



algunas modalidades, Q es

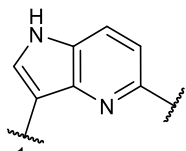
1

. En algunas modalidades, Q es



1

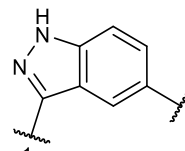
. En



algunas modalidades, Q es

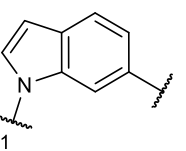
1

. En algunas modalidades, Q es



1

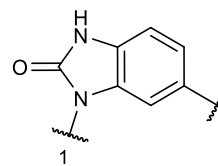
. En



algunas modalidades, Q es

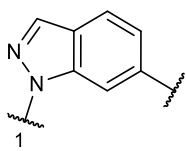
1

. En algunas modalidades, Q es



1

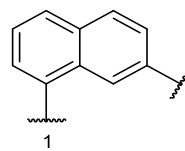
. En



algunas modalidades, Q es

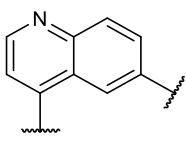
1

. En algunas modalidades, Q es



1

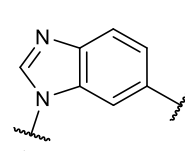
. En



5 algunas modalidades, Q es

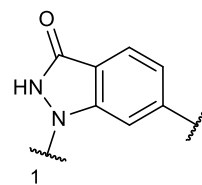
1

. En algunas modalidades, Q es



1

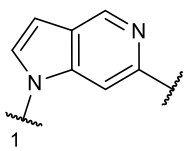
. En



algunas modalidades, Q es . En algunas modalidades, Q es

1

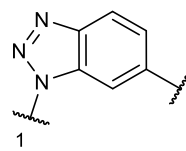
. En algunas



modalidades, Q es

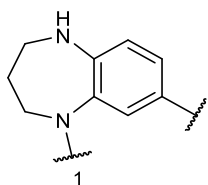
1

. En algunas modalidades, Q es



1

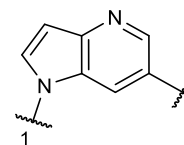
. En algunas



modalidades, Q es

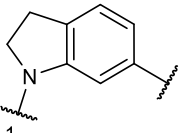
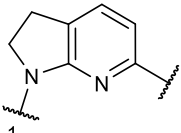
1

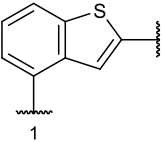
. En algunas modalidades, Q es



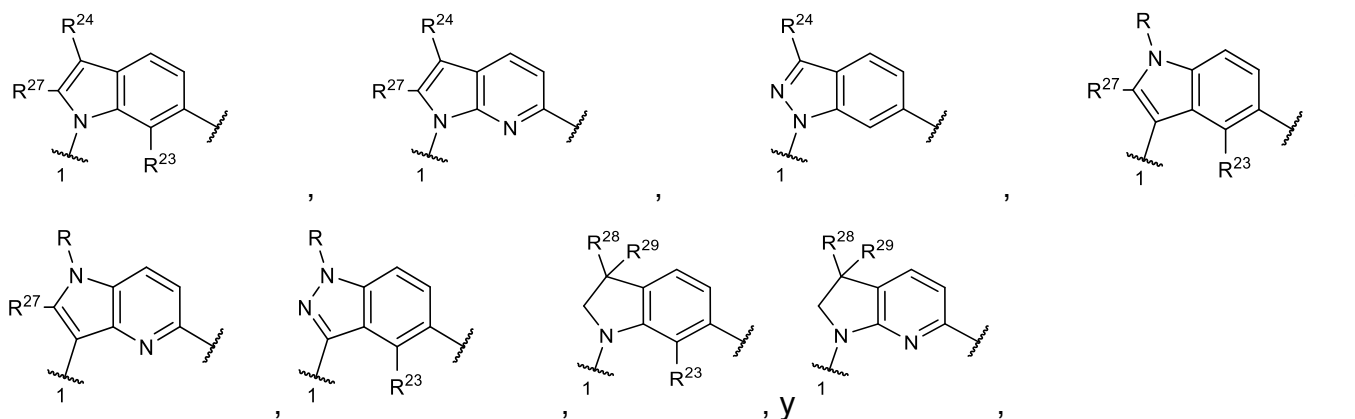
1

. En algunas

modalidades, Q es . En algunas modalidades, Q es . En algunas

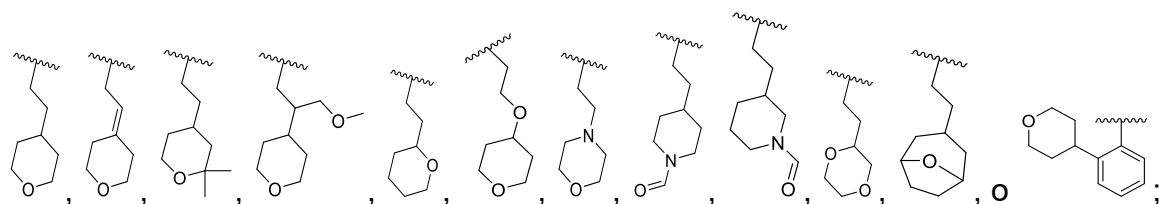
modalidades, Q es .

En algunas modalidades, Q se selecciona del grupo que consiste en:



donde:

R es -CH₂CH₃, -CH₂CH-OCH₃, -CH₂CHF₂, -CH₂-CN, CH₂(CH₃)₂-CN, -C(CH₃)₂-CH₂CN, -CH₂CH₂-CN, ciclohexilo, ciclobutilo, ciclopropilo, piridin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, oxetan-3-ilmetilo, 2-ciano-5-metoxifenilo, 2-ciano-5-metoximetilfenilo, 2-ciano-6-(metoximetil)fenilo, 2-ciano-6-bromofenilo, 2-metoxietan-1-ilo, 2-cianopropan-2-ilo, 2-tetrahidropiran-4-iletan-1-ilo, 3-cianopentan-3-ilo, 2-ciano-4-metoxibutan-2-ilo, o R es



R²³ es hidrógeno o halógeno, tal como fluoro;

R²⁴ es hidrógeno, cloro, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CHF₂, -CF₃, -CH₂-CN, -CH(CN)-CH₃, -C(CH₃)₂-CN, -C(CH₂CH₃)₂-CN, -CH₂-CH₂-CN, -C(CH₃)=N-O-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)=N-O-CH₃, -C(O)-N(CH₃)₂, -C(O)-NH-CH₃, -OCH₃, -CH₂-O-CH₃, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -S(O)₂CH₃, 1-(ciclopentil)-1-cianoetan-1-ilo, 1-(tetrahidropiran-4-il)-1-cianoetan-1-ilo, 1-(tetrahydrofuran-3-il)-1-cianoetan-1-ilo, 1,3-dimetoxi-2-cianopropan-2-ilo, 1,4-dimetilpirazol-5-ilo, 1-cianociclobutilo, 1-

cianociclopropilo, 1-cianocilopentilo, 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilcianometilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metilpirazol-5-ilo, 1-oxoindolin-5-ilo, 1-oxoisoindolin-4-ilo, 1-oxoisoindolin-6-ilo, 2-(2-metoxietan-1-il)fenilo, 2-(metoximetil)fenilo, 2-(tetrahidropiran-4-iloxi)fenilo, 2,2-difluoro-benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo, 2,3-dicianopropan-2-ilo, 2-clorofenilo, 2-ciano-3-(tetrahidropiran-4-il)propan-2-ilo, 2-ciano-3-clorofenilo, 2-ciano-3-fluorofenilo, 2-ciano-3-metoxifenilo, 2-ciano-4-fluorofenilo, 2-ciano-4-clorofenilo, 2-ciano-5-clorofenilo, 2-ciano-5-fluorofenilo, 2-ciano-5-metoxifenilo, 2-ciano-6-clorofenilo, 2-ciano-6-fluorofenilo, 2-ciano-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)fenilo, 2-cianometilfenilo, 2-cianofenilo, 2-cianopropan-2-ilo, 2-ciclopentilfenilo, 2-difluorometoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxi-6-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxicarbonilfenilo, 2-nitrofenilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-fenoxifenilo, 3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetil)fenilo, 3-(2-metoxietan-1-il)fenilo, 3,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilo, 3-ciano-2-metilpropan-2-ilo, 3-cianometilfenilo, 3-cianopentan-3-il, 3-cianofenilo, 3-hidroxi-2-metilbutan-2-ilo, 3-hidroxi-3-metil-but-1-ine-1-ilo, 3-metoxi-2-metilbutan-2-ilo, 3-metoximetil-5-metilisoxazol-4-ilo, 3-metoxifenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 3-oxo-2-metilbutan-2-ilo, 4-cianofenilo, 4-cianotetrahidropiran-4-ilo, 4-metoxifenilo, benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo, benzo[d]oxazol-7-ilo, benzo[d]tiazol-2-ilo, benzo[d]tiazol-4-ilo, benzo[d]tiazol-5-ilo, benzo[d]tiazol-6-ilo, benzo[d]tiazol-7-ilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopropilcianometilo, N-metoxiciclopropanecarbimidoilo, fenilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilcianometilo, tetrahidropiran-4-ilo, o tetrahidropiran-4-ilcianometil;

R^{27} es hidrógeno, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2CN$, $-CN$, $-CH_2-O-CH_2-CN$, $-C(O)-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NH-CH_3$, $-CH_2-O-CH_2-C\equiv CH$, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-ilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, fenilo, 2-benzil metil eter, 2-(2-metoxietil) benzene, 2-(2-difluorometoxietil)benzene, 2-(2-dimetilmetoxietil)benzene, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilmetilo, o tetrahidropiridin-4-ilo, o

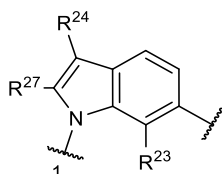
R^{24} y R^{27} se toman juntos para formar 4-cianobenceno-1,2-diilo, 3-cianobenceno-1,2-diilo, 5-metil-5-cianotetrahidropiran-3,4-diilo, 3-cianociclohexan-1,2-diilo, 3-metoxibenceno-1,2-diilo, benceno-1,2-diilo, 3-oxociclohexil-1,2-diilo, 3-cianociclopentan-1,2-diilo o piridin-3,4-diilo;

R^{28} es hidrógeno, $-CH_3$ o $-CH_2-O-CH_3$; y

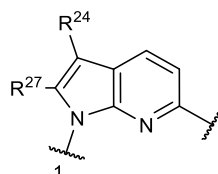
R^{29} es hidrógeno, acetilo, CN , $-CH_2-CN$, $-CH_2-CH_2-CN$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH=CH-CN$, $-CH_2-O-C(O)-N(CH_3)_2$, morfolin-4-ilmetilo, pirazol-1-ilmetilo, piridin-3-ilo, piridin-3-iletinilo, piridin-2-

iloximetilo, o 2-cianopropan-2-ilo, o

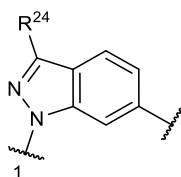
R^{28} y R^{29} se toman juntos para formar 2,3-dihidrobenzofuran-3,3-diilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3,3-diilo, tetrahidropiran-3,3-diilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-6-ilo, tetrahidropiran-4,4-diilo o 4-metoxiciclohexano. En algunas modalidades, Q es



5 . En algunas modalidades, Q es

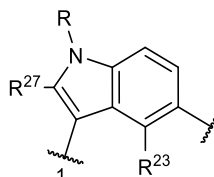


. En algunas modalidades,

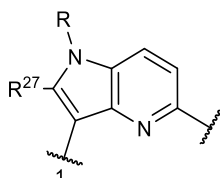


Q es

. En algunas modalidades, Q es

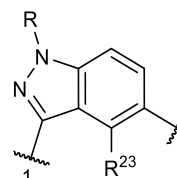


. En algunas

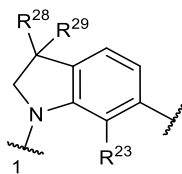


modalidades, Q es

. En algunas modalidades, Q es

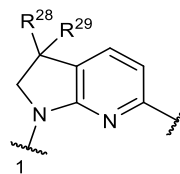


. En



algunas modalidades, Q es

. En algunas modalidades, Q es



En algunas modalidades, R^3 es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 10 ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 4-metoxibencilo o tetrahidropiran-4-il.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IIa o la Fórmula IIb:



Fórmula IIb



5

10

15

20

q es 0, 1 o 2;

R es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₄ opcionalmente sustituido, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')₂, S(O)R', S(O)₂R', o S(O)₂N(R')₂;

cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

5 Y¹ es C, CH, o N;

Y², Y³, Y⁴ e Y⁷ son, independientemente, C o N;

Y⁵ es CR^x, CH, CH₂ o N;

Y⁶ es CR^z, C(O), CH, CH₂ o N;

10 R^x es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^z es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

15 R¹³ es ciano, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

20 R¹³ y R² se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R² está ausente, es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

25 R¹⁴ está ausente, o R² y R¹⁴ se combinan con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

30 R¹⁵ está ausente, es hidrógeno, halógeno, ciano o metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo o heteroaralquilo C₁-C₄, ciclopropilo o ciclobutilo;

R⁶ es hidrógeno o metilo; R⁷ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o R⁶ y R⁷ se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, heteroaralquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R⁷ y R⁸ se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar C=CR⁷R⁸; C=N(OH), C=N(O-alquilo C₁-C₃), C=O, C=S, C=NH, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R^{7a} y R^{8a} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o se combinan con el carbono al que están unidos para formar un carbonilo;

R^{7'} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, R^{8'} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, heteroaralquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R^{7'} y R^{8'} se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R⁹ es hidrógeno, F, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o

R⁹ y L se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R^{9'} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; o

R^9 y $R^{9'}$ se combinan con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

R^{10} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, heteroalquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido o alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido;

5 R^{10a} es hidrógeno o halógeno;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido;

R^{21} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 sustituido opcionalmente;

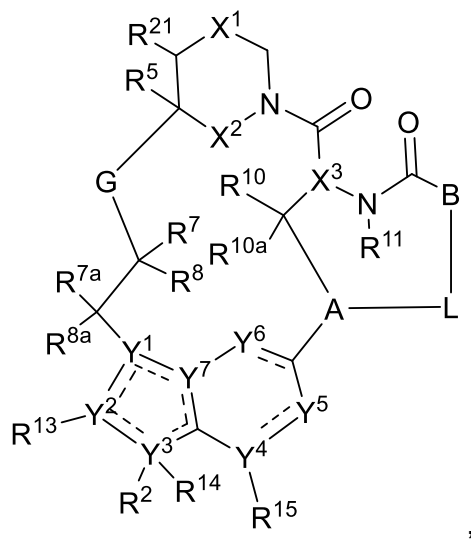
z es 0, 1 o 2;

X^9 es $-NR^{L6}-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$; y

10 cada R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} , R^{L4} , R^{L5} y R^{L6} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2 - C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2 - C_6 opcionalmente sustituido o heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; o dos cualesquiera de R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} , R^{L4} , R^{L5} y R^{L6} junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo intermedio para formar un cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 8

15 miembros.

En un aspecto, la descripción comprende un compuesto con la Fórmula estructural IIa-1:



Fórmula IIa-1

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde las líneas de puntos representan cero, uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces no adyacentes;

20

A es alquilenilo C_2 - C_4 opcionalmente sustituido, heteroalquilenilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido,

alquenileno C₂-C₄ opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

- 5 B está ausente, es -CH(R⁹)-, >C=CR⁹R^{9'} o >CR⁹R^{9'} donde el carbono está unido al carbono de carbonilo de -N(R¹¹)C(O)-, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

- G es alquileno C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquenileno C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquileno C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -C(O)O-CH(R⁶)- donde **C** está unido a -C(R⁷R⁸)-, -C(O)NH-CH(R⁶)- donde **C** está unido a -C(R⁷R⁸)-, heteroalquileno C₁-C₄ opcionalmente sustituido o heteroarileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

X¹ es alquileno C₁-C₂ opcionalmente sustituido, NR, O, o S(O)_q;

- 15 X² es O o NH;

X³ es N o CH;

q es 0, 1 o 2;

- R es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')₂, S(O)R', S(O)₂R', o S(O)₂N(R')₂;

cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

Y¹ es C, CH, o N;

Y², Y³, Y⁴ e Y⁷ son, independientemente, C o N;

Y⁵ es CR^x, CH, CH₂ o N;

- 25 Y⁶ es CR^z, C(O), CH, CH₂ o N;

R^x es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

- R^z es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R¹³ es ciano, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros
5 opcionalmente sustituido, o

R¹³ y R² se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R² está ausente, es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6
10 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R¹⁴ está ausente, o R² y R¹⁴ se combinan con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros
15 opcionalmente sustituido;

R¹⁵ está ausente, es hidrógeno, halógeno, ciano o metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo o heteroaralquilo C₁-C₄, ciclopropilo o ciclobutilo;

20 R⁶ es hidrógeno o metilo; R⁷ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o R⁶ y R⁷ se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, heteroaralquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros
25 opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R⁷ y R⁸ se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar C=CR⁷R⁸;
30 C=N(OH), C=N(O-alquilo C₁-C₃), C=O, C=S, C=NH, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R^{7a} y R^{8a} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, o se combinan con el carbono al que están unidos para formar un carbonilo;

$R^{7'}$ es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, $R^{8'}$ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, heteroaralquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

$R^{7'}$ y $R^{8'}$ se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R^9 es hidrógeno, F, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroaralquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o

R^9 y L se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

$R^{9'}$ es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; o

R^9 y $R^{9'}$ se combinan con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

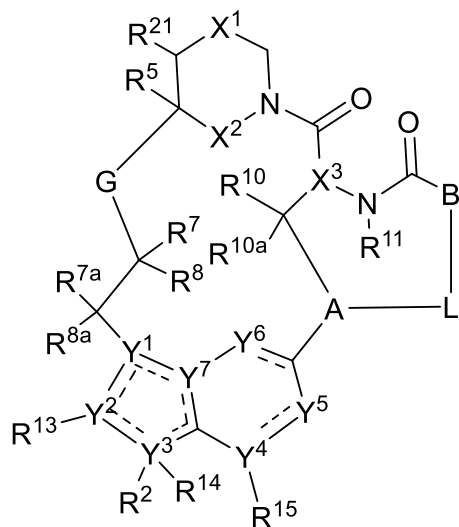
R^{10} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, heteroaralquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

R^{10a} es hidrógeno o halógeno;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 sustituido opcionalmente; y

R^{21} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, la descripción comprende un compuesto con la Fórmula estructural IIa-2:



Fórmula IIa-2

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde las líneas de puntos representan cero, uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces no adyacentes;

A es alquileo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquilenilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

B está ausente, es -CH(R⁹)-, >C=CR⁹R^{9'} o >CR⁹R^{9'} donde el carbono está unido al carbono de carbonilo de -N(R¹¹)C(O)-, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

G es alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquilenilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -C(O)O-**C**H(R⁶)- donde **C** está unido a -C(R⁷R⁸)-, -C(O)NH-**C**H(R⁶)- donde **C** está unido a -C(R⁷R⁸)-, heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o heteroarileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

X¹ es alquileo C₁-C₂ opcionalmente sustituido, NR, O, o S(O)_q;

X² es O o NH;

X³ es N o CH;

q es 0, 1 o 2;

R es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₄ opcionalmente sustituido, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')₂, S(O)R', S(O)₂R', o S(O)₂N(R')₂;

5 cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

Y¹ es C, CH, o N;

Y², Y³, Y⁴ e Y⁷ son, independientemente, C o N;

Y⁵ es CH, CH₂, CF, CHF, CF₂ o N;

Y⁶ es C(O), CH, CH₂, CF, CHF, CF₂ o N;

10 R¹³ es ciano, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

15 R¹³ y R² se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R² está ausente, es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; o acilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido;

20 R¹⁴ está ausente, o R² y R¹⁴ se combinan con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

25 R¹⁵ está ausente, es hidrógeno, halógeno, ciano o metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo o heteroalquilo C₁-C₄, ciclopropilo o ciclobutilo;

R⁶ es hidrógeno o metilo; R⁷ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o

30 R⁶ y R⁷ se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros

opcionalmente sustituido;

R^8 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, heteroaralquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R^7 y R^8 se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar $C=CR^7R^8$; $C=N(OH)$, $C=N(O\text{-alquilo } C_1-C_3)$, $C=O$, $C=S$, $C=NH$, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

10 R^{7a} y R^{8a} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, o se combinan con el carbono al que están unidos para formar un carbonilo;

$R^{7'}$ es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, $R^{8'}$ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, heteroaralquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

20 $R^{7'}$ y $R^{8'}$ se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R^9 es hidrógeno, F, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o

25 R^9 y L se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

$R^{9'}$ es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; o

R^9 y $R^{9'}$ se combinan con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

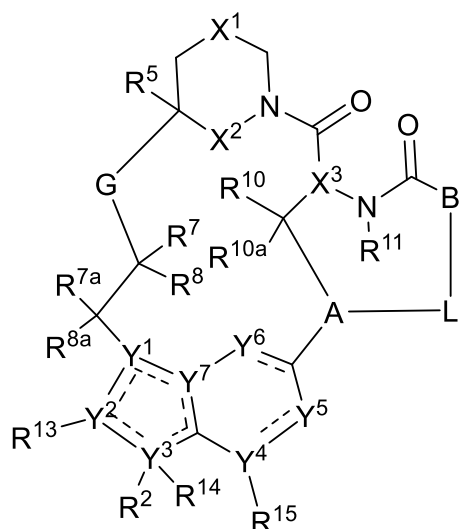
30 R^{10} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, heteroalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

R^{10a} es hidrógeno o halógeno;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C₁-C₃ sustituido opcionalmente; y

R^{21} es hidrógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, en la presente se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IIa-3:



Fórmula IIa-3

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde las líneas de puntos representan cero, uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces no adyacentes;

- 10 A es -N(H o CH₃)C(O)-(CH₂)- donde el nitrógeno amino está unido al átomo de carbono de -CH(R¹⁰)-, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

- 15 B es -CH(R⁹)- o >C=CR⁹R^{9'} donde el carbono está unido al carbono de carbonilo de -N(R¹¹)C(O)-, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros;

- 20 G es alquileno C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquenileno C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquileno C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -C(O)O-CH(R⁶)- donde C está unido a -C(R⁷R⁸)-, -C(O)NH-CH(R⁶)- donde C está unido a -C(R⁷R⁸)-, heteroalquileno C₁-C₄ opcionalmente sustituido o heteroarileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

L está ausente o es un enlazador;

W es un grupo de reticulación que comprende una vinil cetona, una vinil sulfona, una inona, un haloacetal, o una alquinil sulfona;

X¹ es alquileo C₁-C₂ opcionalmente sustituido, NR, O, o S(O)_q;

X² es O o NH;

5 X³ es N o CH;

q es 0, 1 o 2;

R es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')₂, S(O)R', S(O)₂R', o S(O)₂N(R')₂;

10 cada R' es, independientemente, H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

Y¹ es C, CH, o N;

Y², Y³, Y⁴ e Y⁷ son, independientemente, C o N;

Y⁵ es CH, CH₂, CF, CHF, CF₂ o N;

Y⁶ es C(O), CH, CH₂, CF, CHF, CF₂ o N;

15 R¹³ es ciano, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

20 R¹³ y R² se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R² está ausente, es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; o acilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido;

25 R¹⁴ está ausente, o R² y R¹⁴ se combinan con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

30 R¹⁵ está ausente, es hidrógeno, halógeno, ciano o metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₄, ciclopropilo o ciclobutilo;

R⁶ es hidrógeno o metilo; R⁷ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o R⁶ y R⁷ se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R⁷ y R⁸ se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar C=CR⁷R⁸; C=N(OH), C=N(O-alquilo C₁-C₃), C=O, C=S, C=NH, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R^{7a} y R^{8a} son, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o se combinan con el carbono al que están unidos para formar un carbonilo;

R^{7'} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, R^{8'} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R^{7'} y R^{8'} se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R⁹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o

R⁹ y L se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R^{9'} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

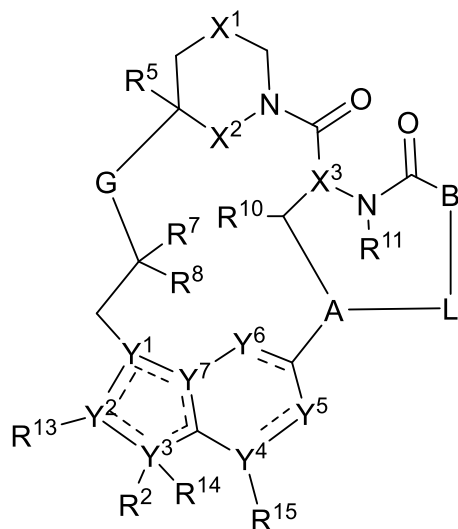
R^{10} es hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃;

R^{10a} es hidrógeno o halo; y

R^{11} es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

En algunas modalidades, la descripción comprende un compuesto con la Fórmula estructural Ila-

5 4:



Fórmula Ila-4

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde las líneas de puntos representan cero, uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces no adyacentes;

A es -N(H o CH₃)C(O)-(CH₂)- donde el nitrógeno amino está unido al átomo de carbono de -CH(R¹⁰)-, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

B es -CH(R⁹)- donde el carbono está unido al carbonil carbono de -N(R¹¹)C(O)-, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

G es alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquienilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -C(O)O-CH(R⁶)- donde **C** está unido a -C(R⁷R⁸)-, -C(O)NH-CH(R⁶)- donde **C** está unido a -C(R⁷R⁸)-, heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o heteroarileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

L está ausente o es un enlazador;

W es un grupo de reticulación que comprende una vinil cetona, una vinil sulfona, una inona, un haloacetal, o una alquinil sulfona;

X¹ es alquileo C₁-C₂ opcionalmente sustituido, NR, O, o S(O)_q;

5 X² es O o NH;

X³ es N o CH;

q es 0, 1 o 2;

R es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')₂, S(O)R',

10 S(O)₂R', o S(O)₂N(R')₂;

cada R' es, independientemente, H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

Y¹ es C, CH, o N;

Y², Y³, Y⁴ e Y⁷ son, independientemente, C o N;

Y⁵ y Y⁶ son independientemente CH, CF o N;

15 R¹³ es ciano, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

20 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; o acilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido;

25 R¹⁴ está ausente, o R² y R¹⁴ se combinan con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R¹⁵ está ausente, es hidrógeno, halógeno, ciano o metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos;

30 R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₄, ciclopropilo o ciclobutilo;

R^6 es hidrógeno o metilo; R^7 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, o R^6 y R^7 se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

5 R^8 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

10 R^7 y R^8 se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar $C=CR^7R^8$; $C=N(OH)$, $C=N(O\text{-alquilo } C_1-C_3)$, $C=O$, $C=S$, $C=NH$, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R^7 es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, R^8 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

15 R^7 y R^8 se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R^9 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

25 R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3 ; y

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

En algunas modalidades de los compuestos de la presente invención, G es heteroalqueno C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IIa-

30 5:

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde las líneas de puntos representan cero, uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces no adyacentes;

10 B es $-\text{CH}(\text{R}^9)-$ donde el carbono está unido al carbonil carbono de $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})-$, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

15 W es un grupo de reticulación que comprende una vinil cetona, una vinil sulfona, una inona, o una alquinil sulfona;

X^3 es N o CH;

cada R' es, independientemente, H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

20

Y^1 es C, CH, o N;

Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^7 son, independientemente, C o N;

Y^5 y Y^6 son independientemente CH, CF o N;

R^{13} es ciano, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; o acilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido;

R^{14} está ausente, o R^2 y R^{14} se combinan con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R^{15} está ausente, es hidrógeno, halógeno, ciano o metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1 - C_4 , ciclopropilo o ciclobutilo;

R^6 es hidrógeno o metilo; R^7 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido, o R^6 y R^7 se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R^8 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C_1 - C_3 opcionalmente sustituido, alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2 - C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R^7 y R^8 se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar $C=CR^7R^8$; $C=N(OH)$, $C=N(O\text{-alquilo } C_1\text{-}C_3)$, $C=O$, $C=S$, $C=NH$, cicloalquilo de 3 a 6 miembros

R⁷ es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R⁷ y R⁸ se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

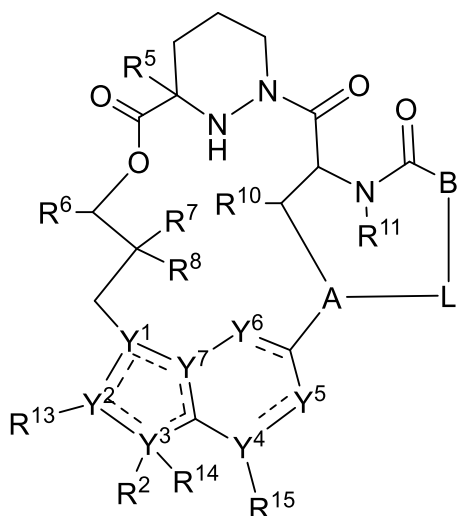
R⁹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃; y

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

En algunas modalidades de los compuestos de la presente invención, X^2 es NH. En algunas modalidades, X^3 es CH. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{11} es alquilo C_1 - C_3 . En algunas modalidades, R^{11} es metilo.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IIa-6:



Fórmula IIa-6

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde las líneas de puntos representan cero, uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces no adyacentes;

A es -N(H o CH₃)C(O)-(CH₂)- donde el nitrógeno amino está unido al átomo de carbono de -CH(R¹⁰)-, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

B es -CH(R⁹)- donde el carbono está unido al carbonil carbono de -NHC(O)-, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

L está ausente o es un enlazador;

W es un grupo de reticulación que comprende una vinil cetona, una vinil sulfona, una inona, o una alquinil sulfona;

R es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')₂, S(O)R', S(O)₂R', o S(O)₂N(R')₂;

cada R' es, independientemente, H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

Y¹ es C, CH, o N;

Y², Y³, Y⁴ e Y⁷ son, independientemente, C o N;

Y⁵ y Y⁶ son, independientemente, CH o N;

R¹³ es ciano, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R¹⁴ está ausente, o R² y R¹⁴ se combinan con el átomo al que están unidos para formar un

cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R¹⁵ está ausente, es hidrógeno, halógeno, ciano o metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos;

5 R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₄, ciclopropilo o ciclobutilo;

R⁶ es hidrógeno o metilo; R⁷ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o R⁶ y R⁷ se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros
10 opcionalmente sustituido;

R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros
15 opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R⁷ y R⁸ se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar C=CR⁷R⁸; C=N(OH), C=N(O-alquilo C₁-C₃), C=O, C=S, C=NH, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R⁷ es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros
20 opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

25 R⁷ y R⁸ se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

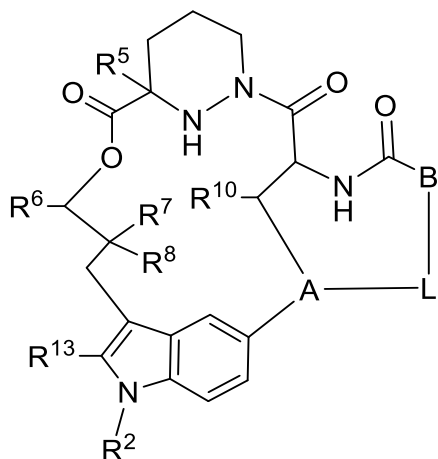
R⁹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros
30 opcionalmente sustituido; y

R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃.

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, X^1 es alquileo C_1 - C_2 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X^1 es metileno. En algunas modalidades, X^1 es metileno sustituido con un grupo alquilo C_1 - C_6 o un halógeno. En algunas modalidades, X^1 es $-CH(Br)-$. En algunas modalidades, X^1 es $-CH(CH_3)-$. En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno.

- 5 En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas modalidades, R^5 es metilo. En algunas modalidades, Y^4 es C. En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno. En algunas modalidades, Y^5 es CH. En algunas modalidades, Y^5 es CF. En algunas modalidades, Y^6 es CH. En algunas modalidades, Y^6 es CF. En algunas modalidades, Y^1 es C. En algunas modalidades, Y^2 es C. En algunas modalidades, Y^3 es N. En algunas modalidades, R^3 está ausente. En algunas modalidades, Y^7 es C. En algunas modalidades, Y^4 es C y R^{15} es F.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IIa-7:



- 15 Fórmula IIa-7

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es $-N(H \text{ o } CH_3)C(O)-(CH_2)-$ donde el nitrógeno amino está unido al átomo de carbono de $-CH(R^{10})-$, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

- 20

B es $-CH(R^9)-$ donde el carbono está unido al carbonil carbono de $-NHC(O)-$, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros

opcionalmente sustituido;

L está ausente o es un enlazador;

W es un grupo de reticulación que comprende una vinil cetona, una vinil sulfona, una inona, o una alquinil sulfona;

- 5 R^{13} es ciano, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;
- 10 R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
- R^{14} está ausente, o R^2 y R^{14} se combinan con el átomo al que están unidos para formar un
- 15 cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;
- R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_4 , ciclopropilo o ciclobutilo;
- R^6 es hidrógeno o metilo; R^7 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, o
- 20 R^6 y R^7 se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;
- R^8 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6
- 25 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o
- R^7 y R^8 se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar $C=CR^7R^8$; $C=N(OH)$, $C=N(O\text{-alquilo } C_1-C_3)$, $C=O$, $C=S$, $C=NH$, cicloalquilo de 3 a 6 miembros
- 30 opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;
- R^7 es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, R^8 es hidrógeno, halógeno,

hidroxi, ciano, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

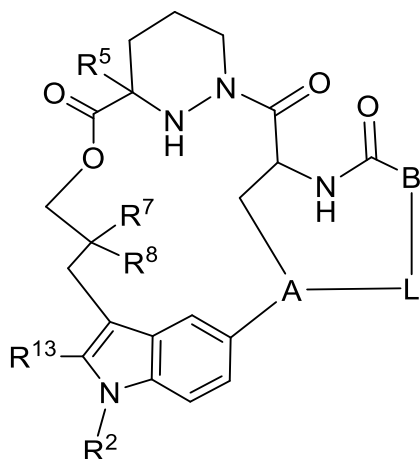
R^{7'} y R^{8'} se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R⁹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y

R¹⁰ es hidrógeno, hidroxi, alcoxi C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃.

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R⁶ es hidrógeno. En algunas modalidades, R² es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₂ es fluoroalquilo. En algunas modalidades, R² es etilo. En algunas modalidades, R₂ es -CH₂CF₃. En algunas modalidades, R₂ es alquinilo C₂-C₆. En algunas modalidades, R₂ es -CHC≡CH. En algunas modalidades, R₂ es -CH₂C≡CCH₃. En algunas modalidades, R⁷ es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R⁷ es alquilo C₁-C₃. En algunas modalidades, R⁸ es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R⁸ es alquilo C₁-C₃.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IIa-8:



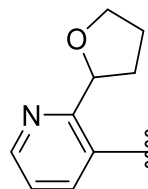
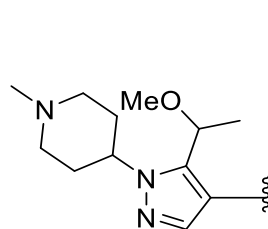
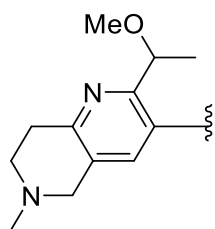
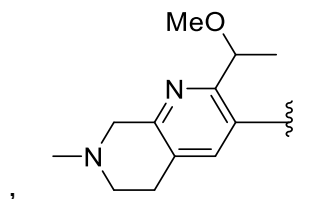
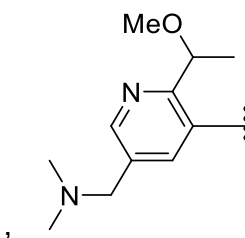
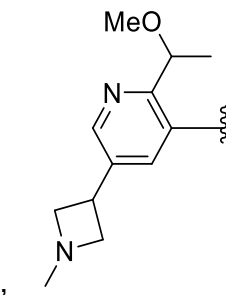
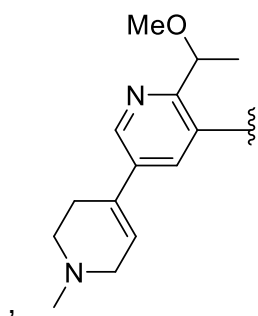
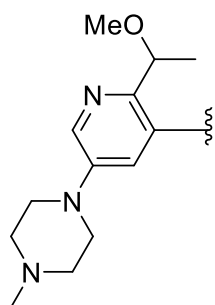
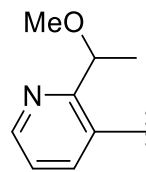
Fórmula IIa-8

- o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es -N(H o CH₃)C(O)-(CH₂)- donde el nitrógeno amino está unido al átomo de carbono de -CH(R¹⁰)-, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;
- B es -CH(R⁹)- donde el carbono está unido al carbonil carbono de -NHC(O)-, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;
- L está ausente o es un enlazador;
- W es un grupo de reticulación que comprende una vinil cetona, una vinil sulfona, una inona, o una alquinil sulfona;
- R¹³ es ciano, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;
- R² es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros;
- R⁷ es alquilo C₁-C₃;
- R⁸ es alquilo C₁-C₃ y
- R⁹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,

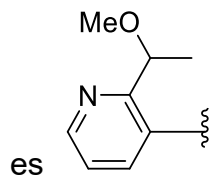
cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R^{13} es arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalenuilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{13} es arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R^{13} es

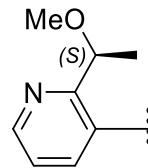


10 , o un estereoisómero (por ejemplo, atropisómero) de estos. En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R^{13}

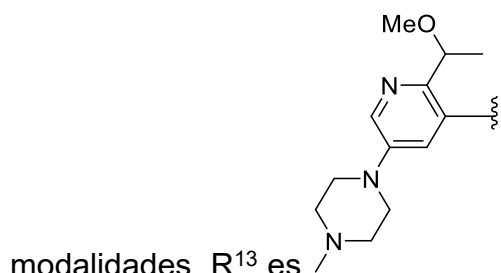


es , o un estereoisómero (por ejemplo, atropisómero) de estos. En algunas

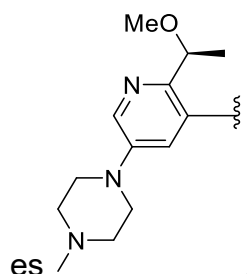
modalidades de un compuesto de la presente invención, R^{13} es



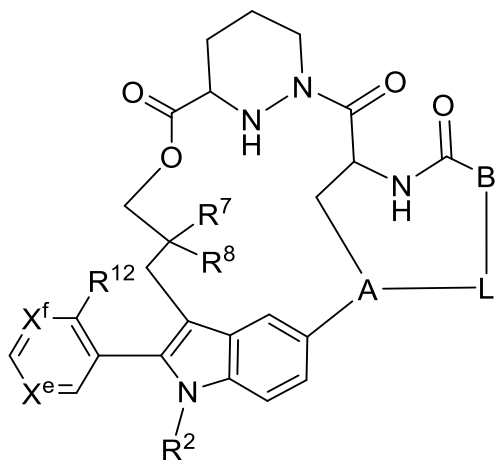
. En algunas



, o un estereoisómero de este. En algunas modalidades, R^{13}



En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IIa-9:



5

Fórmula IIa-9

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es $-N(H \text{ o } CH_3)C(O)-(CH_2)-$ donde el nitrógeno amino está unido al átomo de carbono de $-CH(R^{10})-$, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

10

B es $-CH(R^9)-$ donde el carbono está unido al carbonil carbono de $-NHC(O)-$, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

15

L está ausente o es un enlazador;

W es un grupo de reticulación que comprende una vinil cetona, una vinil sulfona, una inona, o una alquinil sulfona;

R² es alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, o cicloalquilo de 3 a 6 miembros;

5 R⁷ es alquilo C₁-C₃;

R⁸ es alquilo C₁-C₃ y

R⁹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

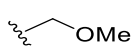
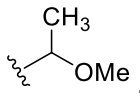
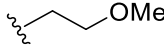
10 X^e y X^f son independientemente N, CH o CR¹⁷; y

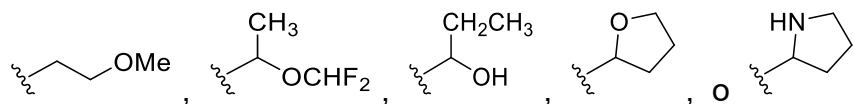
R¹² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

R¹⁷ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros
 15 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

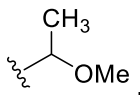
En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, X^e es N y X^f es CH. En algunas modalidades, X^e es CH y X^f es N.

20 En algunas modalidades de los compuestos de la presente invención, R¹² es heteroalquilo C₁-C₆

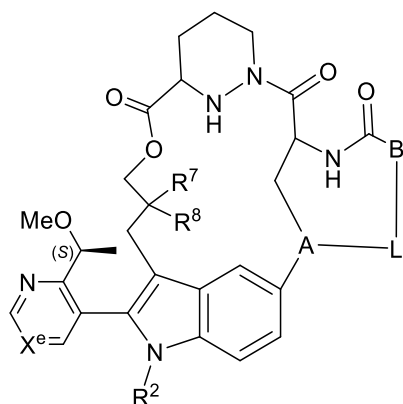
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R¹² es , , ,



. En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R¹² es heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En

algunas modalidades, R¹² es .

25 En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IIa-10:



Fórmula IIa-10

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

B es $-\text{CH}(\text{R}^9)-$ donde el carbono está unido al carbonil carbono de $-\text{NHC}(\text{O})-$, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

L está ausente o es un enlazador;

W es hidrógeno, amino opcionalmente sustituido, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, guanidinoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_0\text{-C}_4$, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo de 3 a 6 miembros;

R^7 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

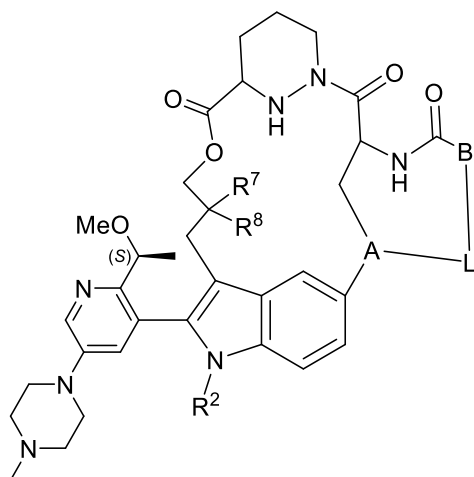
R^8 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R^9 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

X^e es CH, o CR^{17} ; y

R¹⁷ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IIa-11:



Fórmula IIa-11

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

B es -CH(R⁹)- donde el carbono está unido al carbonil carbono de -NHC(O)-, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

L está ausente o es un enlazador;

W es hidrógeno, amino opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, aminoalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, guanidinoalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₀-C₄, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente

sustituido o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

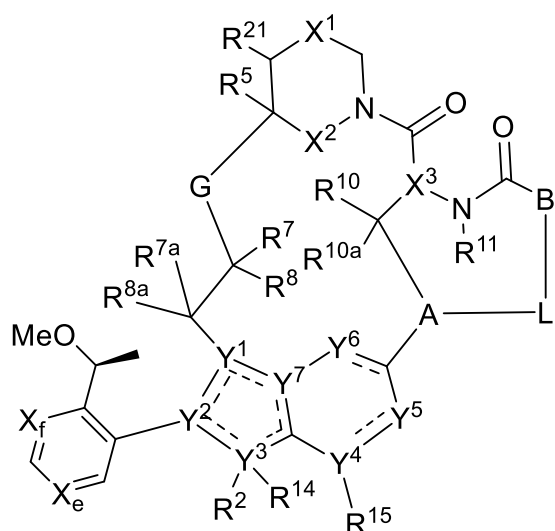
R^2 es alquilo C_1 - C_6 o cicloalquilo de 3 a 6 miembros;

R^7 es alquilo C_1 - C_3 ;

R^8 es alquilo C_1 - C_3 y

- 5 R^9 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

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



10

Fórmula II-VI

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde las líneas de puntos representan cero, uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces no adyacentes;

- 15 A es $-N(H \text{ o } CH_3)C(O)-(CH_2)-$ donde el nitrógeno amino está unido al átomo de carbono de $-CH(R^{10})-$, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo o fenol), o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

- 20 B está ausente, es $-CH(R^9)-$, $>C=CR^9R^{9'}$ o $>CR^9R^{9'}$ donde el carbono está unido al carbono de carbonilo de $-N(R^{11})C(O)-$, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros;

G es alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquilenilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -C(O)O-CH(R⁶)- donde **C** está unido a -C(R⁷R⁸)-, -C(O)NH-CH(R⁶)- donde **C** está unido a -C(R⁷R⁸)-, heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o heteroarileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

- 5 L está ausente o es un enlazador;
- W es un grupo de reticulación que comprende una vinil cetona, una vinil sulfona, una inona, un haloacetal, o una alquínil sulfona;
- X¹ es alquileo C₁-C₂ opcionalmente sustituido, NR, O, o S(O)_q;
- X² es O o NH;
- 10 X³ es N o CH;
- q es 0, 1 o 2;
- R es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')₂, S(O)R', S(O)₂R', o S(O)₂N(R')₂;
- 15 cada R' es, independientemente, H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;
- Y¹ es C, CH, o N;
- Y², Y³, Y⁴ e Y⁷ son, independientemente, C o N;
- Y⁵ es CH, CH₂, CF, CHF, CF₂ o N;
- Y⁶ es C(O), CH, CH₂, CF, CHF, CF₂ o N;
- 20 R² está ausente, es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; o acilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido;
- 25 R¹⁴ está ausente, o R² y R¹⁴ se combinan con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;
- R¹⁵ está ausente, es hidrógeno, halógeno, ciano o metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos;
- 30 R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₄, ciclopropilo o ciclobutilo;

R^6 es hidrógeno o metilo; R^7 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, o R^6 y R^7 se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

5 R^8 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

10 R^7 y R^8 se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar $C=CR^7R^8$; $C=N(OH)$, $C=N(O\text{-alquilo } C_1-C_3)$, $C=O$, $C=S$, $C=NH$, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; R^{7a} y R^{8a} son, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, o se combinan con el carbono al que están unidos para formar un carbonilo;

15 $R^{7'}$ es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, $R^{8'}$ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

20 $R^{7'}$ y $R^{8'}$ se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R^9 es H, F, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o

25 R^9 y L se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

$R^{9'}$ es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; o

30 R^9 y $R^{9'}$ se combinan con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

R^{10} es hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3 ;

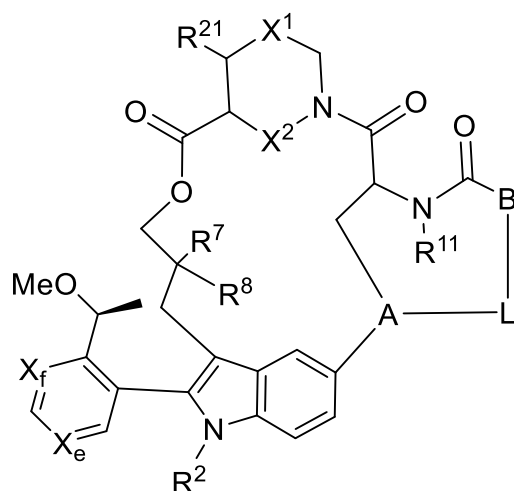
R^{10a} es hidrógeno o halo;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R^{21} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 (por ejemplo, metilo); y

5 X^e y X^f son, independientemente, N o CH.

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



Fórmula II-VIa

10 o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros (por ejemplo, fenilo o fenol) opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

B es $-CH(R^9)-$ donde el carbono está unido al carbonilo carbono de $-NHC(O)-$, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

L está ausente o es un enlazador;

W es un grupo de reticulación que comprende una vinil cetona, una vinil sulfona, una inona, o una alquil sulfona;

20 X^1 es alquileo C_1-C_2 opcionalmente sustituido, NR, O, o $S(O)_q$;

X^2 es O o NH;

q es 0, 1 o 2;

R es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₄ opcionalmente sustituido, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')₂, S(O)R', S(O)₂R', o S(O)₂N(R')₂;

cada R' es, independientemente, H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

5 R² es alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, o cicloalquilo de 3 a 6 miembros;

R⁷ es alquilo C₁-C₃;

R⁸ es alquilo C₁-C₃ y

R⁹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros

10 opcionalmente sustituido;

X^e y X^f son, independientemente, N o CH;

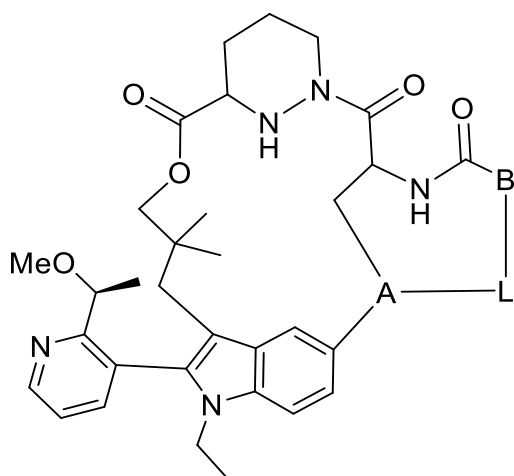
R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

R²¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, X^e es N y X^f es CH. En

15 algunas modalidades, X^e es CH y X^f es N.

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



Fórmula II-VIb

20 o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros (por ejemplo, fenilo o fenol) opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

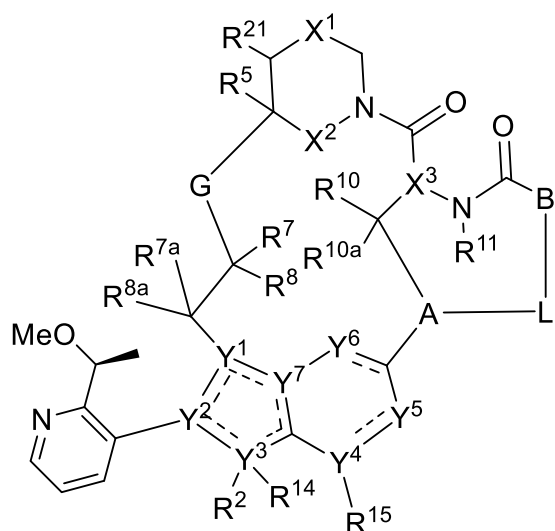
B es $-\text{CH}(\text{R}^9)-$ donde el carbono está unido al carbonil carbono de $-\text{NHC}(\text{O})-$, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

- 5 R^9 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

L está ausente o es un enlazador; y

- W es un grupo de reticulación que comprende una vinil cetona, una vinil sulfona, una inona, o una alquil sulfona. En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, A es arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido.

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



Fórmula II-VIc

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde las líneas de puntos representan cero, uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces no adyacentes;

- 20 A es $-\text{N}(\text{H o CH}_3)\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)-$ donde el nitrógeno amino está unido al átomo de carbono de $-\text{CH}(\text{R}^{10})-$, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido (por

ejemplo, fenilo o fenol), o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

B está ausente, es $-\text{CH}(\text{R}^9)-$, $>\text{C}=\text{CR}^9\text{R}^{9'}$ o $>\text{CR}^9\text{R}^{9'}$ donde el carbono está unido al carbono de carbonilo de $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})-$, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros
5 opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros;

G es alquileno $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, alquenileno $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, heteroalquileno $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}(\text{R}^6)-$ donde **C** está unido a $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^6)-$ donde **C** está unido a $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)-$, heteroalquileno $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido o heteroarileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

10 L está ausente o es un enlazador;

W es un grupo de reticulación que comprende una vinil cetona, una vinil sulfona, una inona, un haloacetal, o una alquinil sulfona;

X^1 es alquileno $\text{C}_1\text{-C}_2$ opcionalmente sustituido, NR, O, o $\text{S}(\text{O})_q$;

X^2 es O o NH;

15 X^3 es N o CH;

q es 0, 1 o 2;

R es hidrógeno, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, $\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, o $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$;

20 cada R' es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido;

Y^1 es C, CH, o N;

Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^7 son, independientemente, C o N;

Y^5 es CH, CH_2 , CF, CHF, CF_2 o N;

Y^6 es $\text{C}(\text{O})$, CH, CH_2 , CF, CHF, CF_2 o N;

25 R^2 está ausente, es hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; o acilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido;

30 R^{14} está ausente, o R^2 y R^{14} se combinan con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros

opcionalmente sustituido;

R¹⁵ está ausente, es hidrógeno, halógeno, ciano o metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₄, ciclopropilo o ciclobutilo;

R⁶ es hidrógeno o metilo; R⁷ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o R⁶ y R⁷ se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R⁷ y R⁸ se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar C=CR⁷R⁸; C=N(OH), C=N(O-alquilo C₁-C₃), C=O, C=S, C=NH, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R^{7a} y R^{8a} son, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o se combinan con el carbono al que están unidos para formar un carbonilo;

R⁷ es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R⁷ y R⁸ se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R⁹ es H, F, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o

R^9 y L se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R^9 es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; o

R^9 y $R^{9'}$ se combinan con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

R^{10} es hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi C_1 - C_3 o alquilo C_1 - C_3 ;

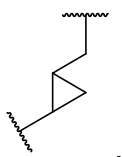
R^{10a} es hidrógeno o halo;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 ; y

R^{21} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 (por ejemplo, metilo).

10 En algunas modalidades, Z es $-C(O)-$.

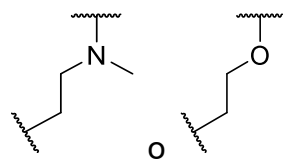
En algunas modalidades, A es alquilenos C_2 - C_4 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es alquilenos C_3 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es:



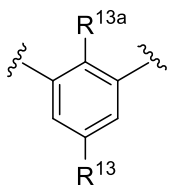
En algunas modalidades, A es alquilenos C_2 - C_4 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es alquilenos C_3 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es heteroalquilenos C_1 - C_4 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es heteroalquilenos

15

C_2 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es:

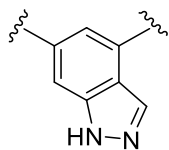


En algunas modalidades, A tiene la estructura:



20 donde R^{13} es hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, o heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y R^{13a} es hidrógeno o halógeno. En algunas modalidades, R^{13} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{13} y R^{13a} son cada uno hidrógeno. En algunas modalidades R^{13} es hidroxilo, metilo, fluoro, o difluorometilo.

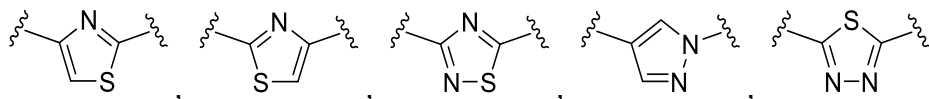
En algunas modalidades, A es un heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.



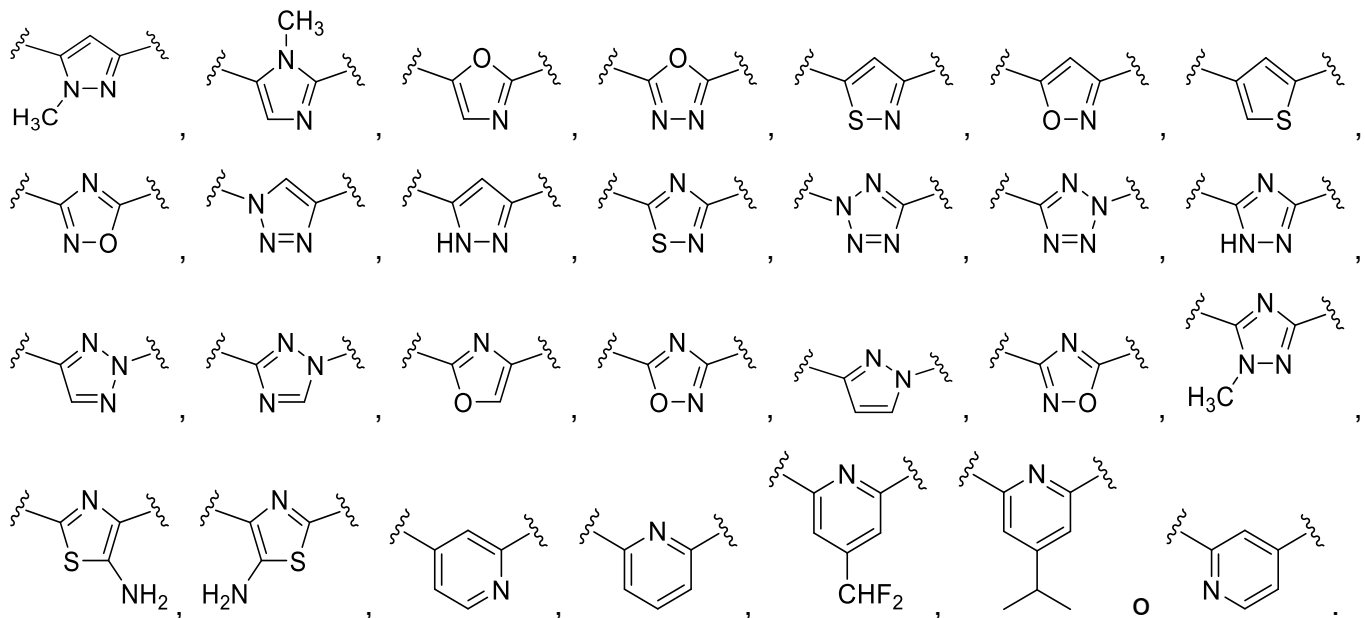
En algunas modalidades, A es:

En algunas modalidades, A es un heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En

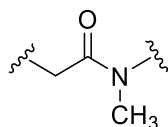
algunas modalidades, A es:



5



En algunas modalidades, A es heteroalquileno C₁-C₄ opcionalmente sustituido. En algunas

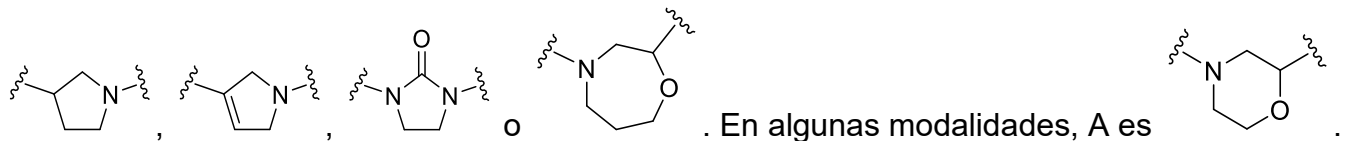
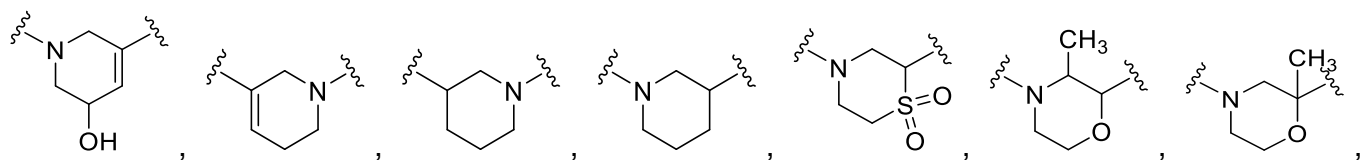
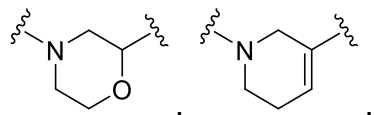


modalidades, A es:

En algunas modalidades, A es heterocicloalquileno de 3 a 6

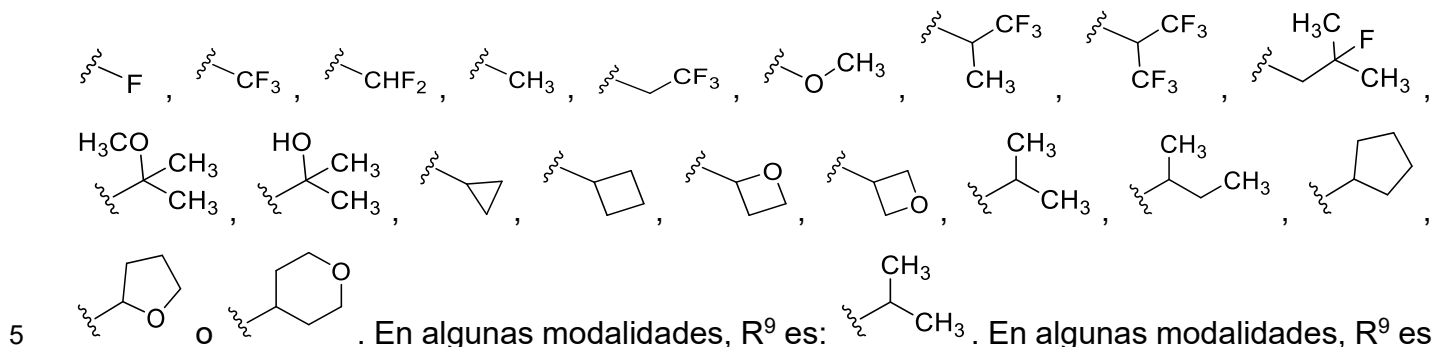
10

miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es:



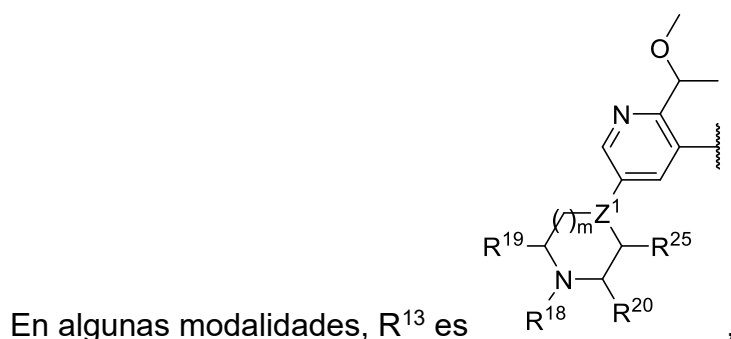
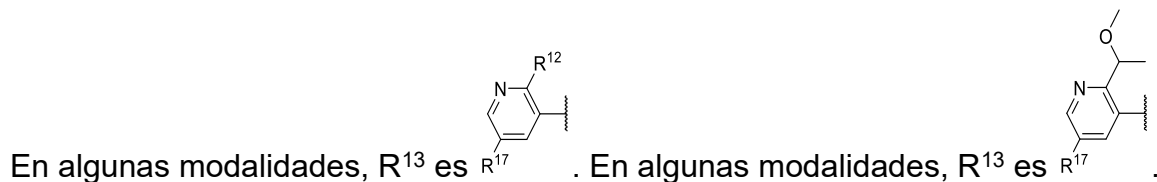
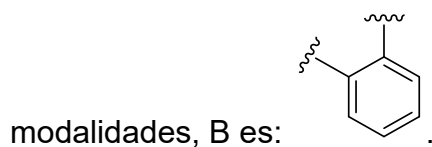
En algunas modalidades, R⁹ es H, F, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆

opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R⁹ es:



H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

10 En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, B es arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, B es arileno de 6 miembros. En algunas



donde Z¹ es N o CH;

15 m es 1 o 2;

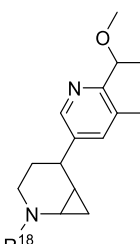
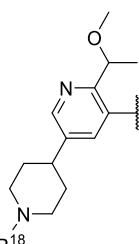
cada uno de R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido,

heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; o

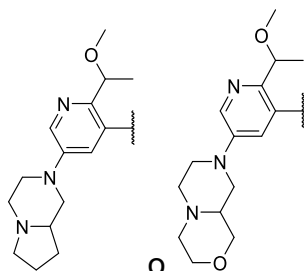
R^{18} y R^{20} se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

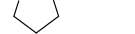
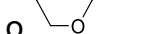
R^{20} y R^{25} se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R^{19} y R^{20} se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido.



- 10 En algunas modalidades, R^{13} es R^{18} . En algunas modalidades, R^{13} es R^{18} .
En algunas modalidades, R^{18} es metilo.



En algunas modalidades, R^{13} es  o .

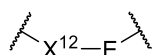
En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R^7 es metilo.

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R^8 es metilo.

- 15 En algunas modalidades, R^{21} es hidrógeno.

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, B es $-\text{CHR}^9-$. En algunas modalidades, R^9 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, B es arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, B está ausente.

- 20 En algunas modalidades, L tiene la estructura de la Fórmula L_0 :

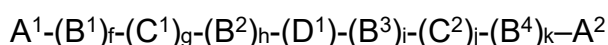


Fórmula L_0

donde X^{12} es O, S, SO_2 , NH, CH_2 , alquileo C_1-C_4 , heteroalquileo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquilenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, o alquinileno C_2-C_4 opcionalmente sustituido, y está unido al anillo A; y

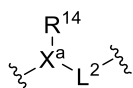
E es un enlace, alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquilenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

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



Fórmula II-II

donde A^1 es un enlace entre el enlazador y B; A^2 es un enlace entre A y el enlazador; B^1 , B^2 , B^3 y B^4 , cada uno, independientemente, se selecciona entre alquileo C_1-C_2 opcionalmente sustituido, heteroalquileo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, O, S y NR^N ; R^N es hidrógeno, alquilo C_1-4 opcionalmente sustituido, alqueniilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroalquilo C_1-C_7 opcionalmente sustituido; C^1 y C^2 se seleccionan cada uno, independientemente, de carbonilo, tiocarbonilo, sulfonilo o fosforilo; f, g, h, i, j y k son cada uno, independientemente, 0 o 1; y D^1 es alquileo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquilenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinileno C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, polietilenglicoleno C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, o heteroalquileo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, o un enlace químico que une $A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-$ to $-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$. En algunas modalidades, el enlazador es acíclico. En algunas modalidades, el enlazador tiene la estructura de la Fórmula II-IIa:



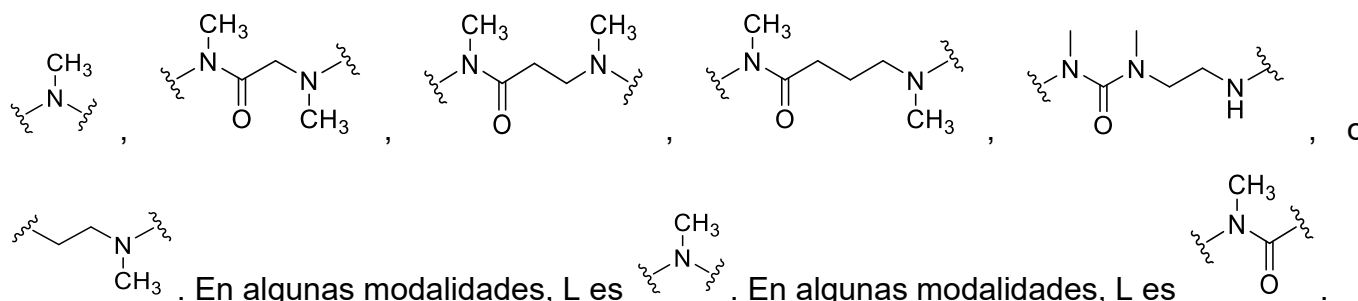
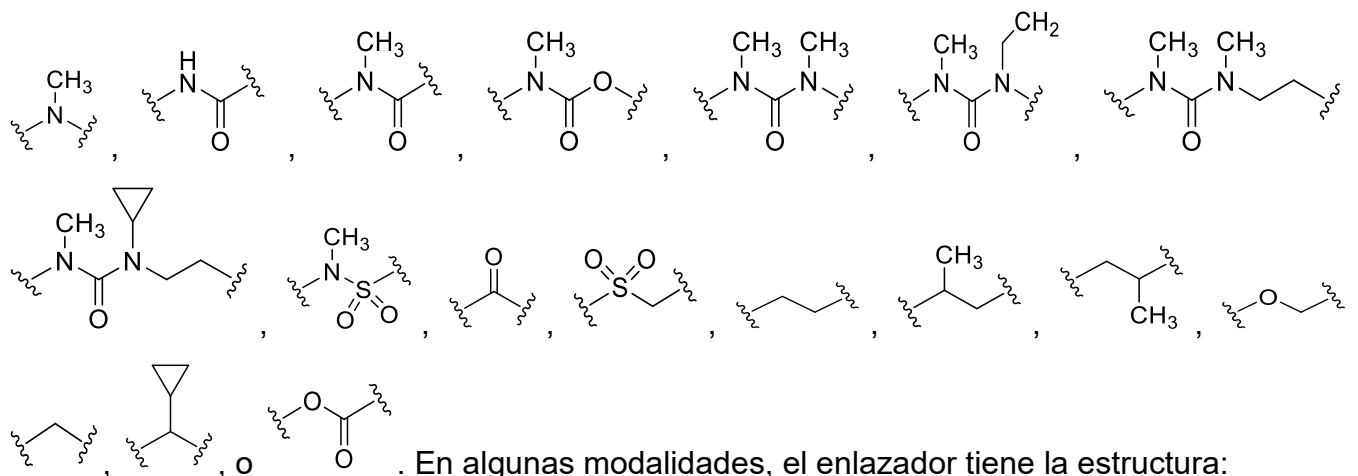
Fórmula II-IIa

donde X^a está ausente o es N;

R^{14} está ausente, es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y

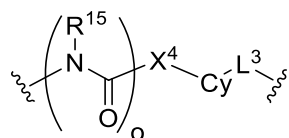
L^2 está ausente, es $-SO_2-$, alquileno C_1 - C_4 opcionalmente sustituido o heteroalquileno C_1 - C_4 opcionalmente sustituido, donde al menos uno de X^a , R^{14} , o L^2 está presente. En algunas

5 modalidades, el enlazador tiene la estructura:



10

En algunas modalidades, el enlazador es o comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, el enlazador tiene la estructura de la Fórmula II-IIb:



Fórmula II-IIb

15

donde o es 0 o 1;

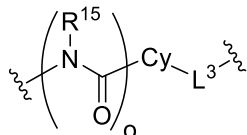
R^{15} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

X^4 está ausente, alquileno C_1 - C_4 opcionalmente sustituido, O, NCH_3 , o heteroalquileno C_1 - C_4 opcionalmente sustituido;

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

L³ está ausente, es -SO₂-, alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, el enlazador tiene la estructura de la Fórmula II-IIb-1:



Fórmula II-IIb-1

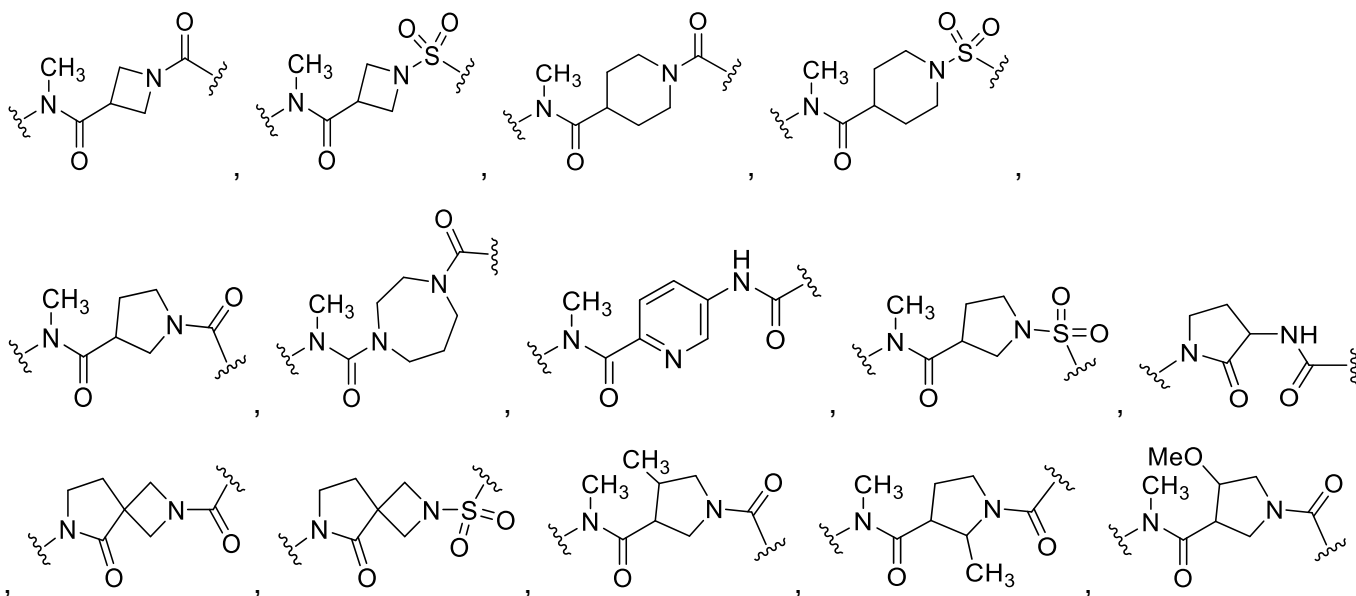
donde o es 0 o 1;

R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

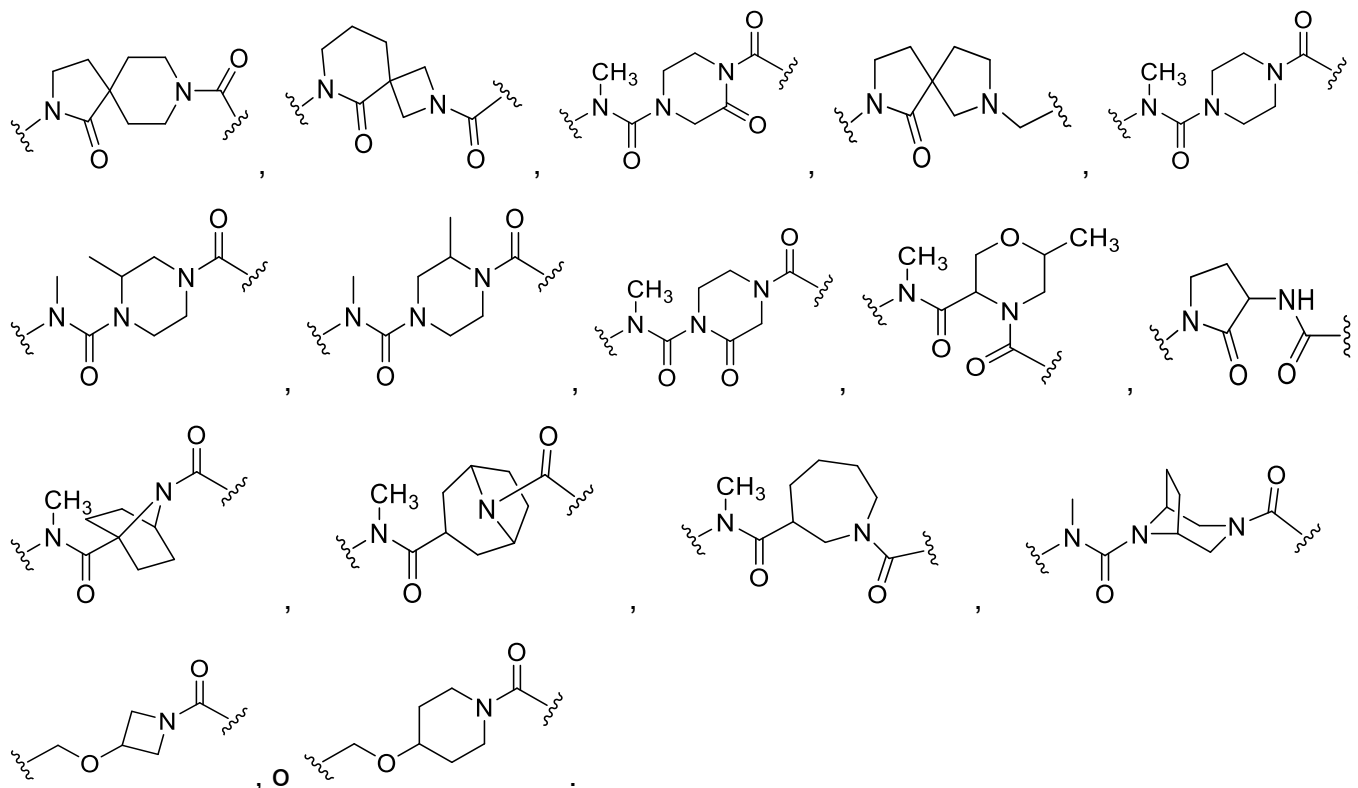
Cy es cicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

L³ está ausente, es -SO₂-, alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

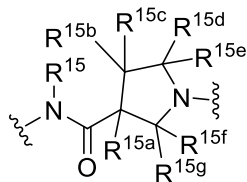
En algunas modalidades, el enlazador tiene la estructura:







5 En algunas modalidades, el enlazador tiene la estructura de la Fórmula II-IIc:



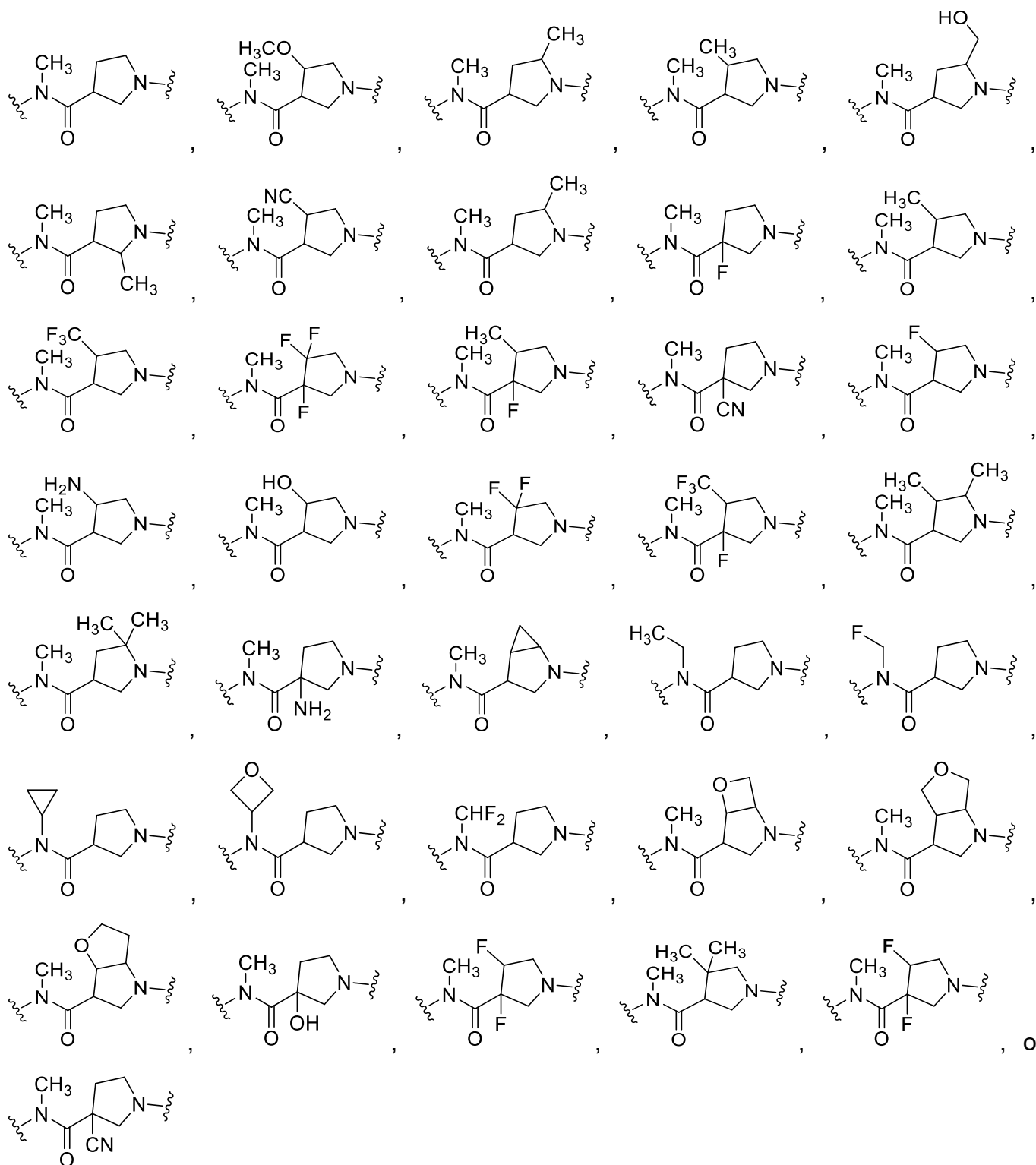
Fórmula II-IIc

donde R^{15} es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; y

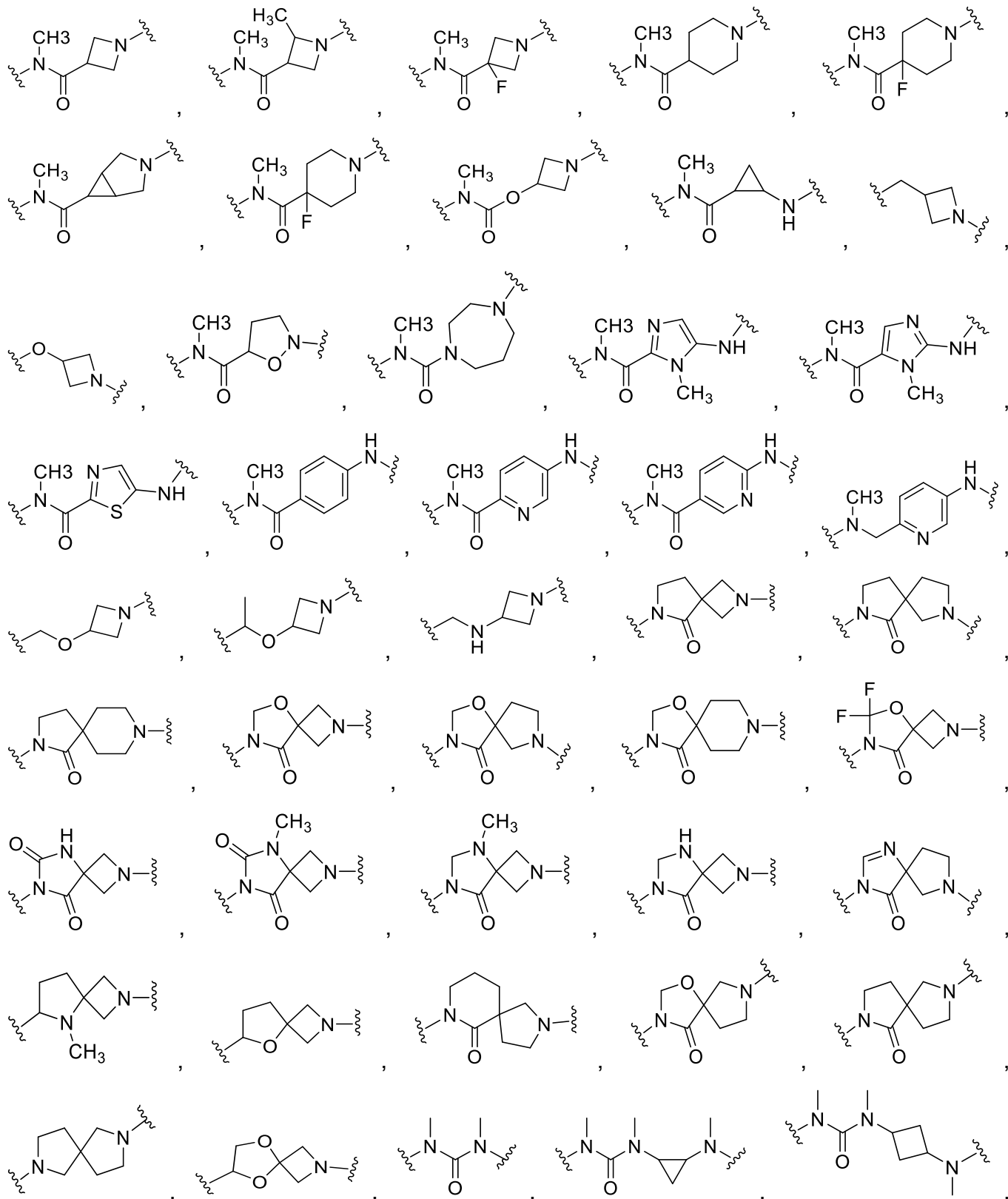
10 R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , R^{15e} , R^{15f} y R^{15g} son, independientemente, hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, o R^{15b} y R^{15d} se combinan con los carbonos a los que están unidos para formar un cicloalquileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, o un heterocicloalquileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

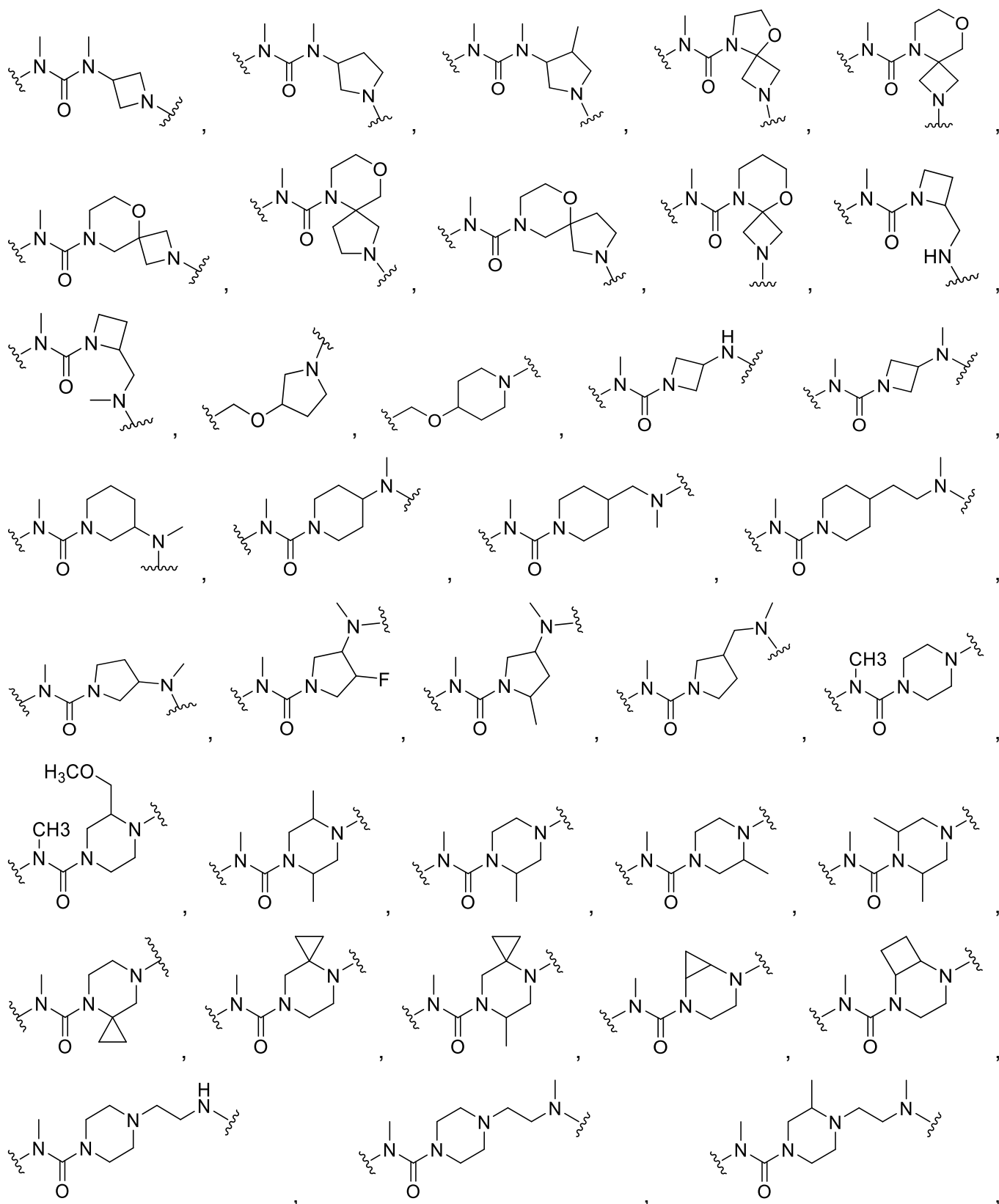
15 En algunas modalidades, el enlazador tiene la estructura:

5



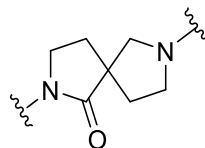
En algunas modalidades, el enlazador tiene la estructura:



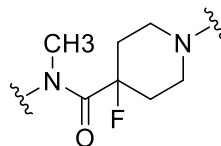




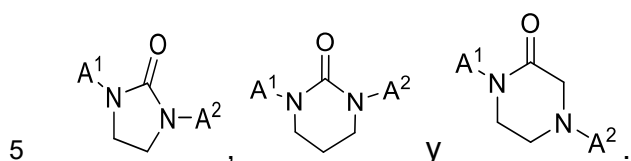
En algunas modalidades, el enlazador tiene la estructura



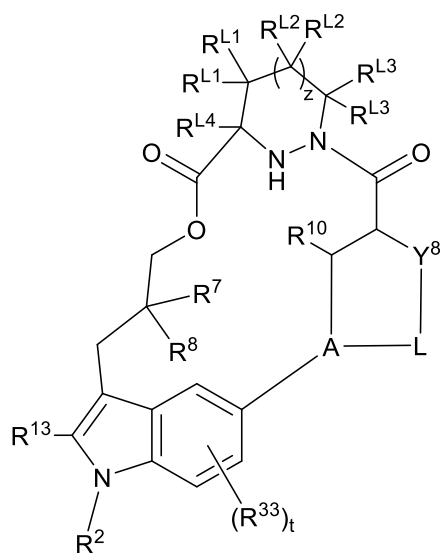
En algunas modalidades, el enlazador tiene la estructura



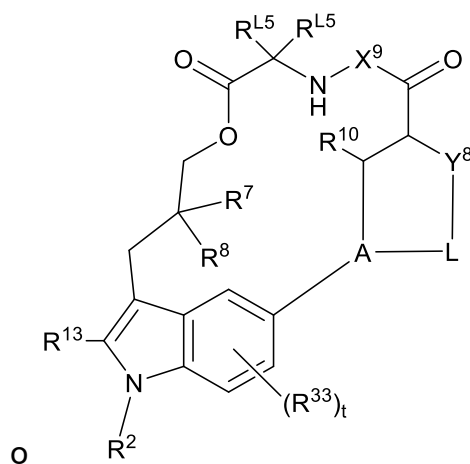
En algunas modalidades, un enlazador con la Fórmula II se selecciona del grupo que consiste en



En un aspecto, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IIIa o la Fórmula IIIb:

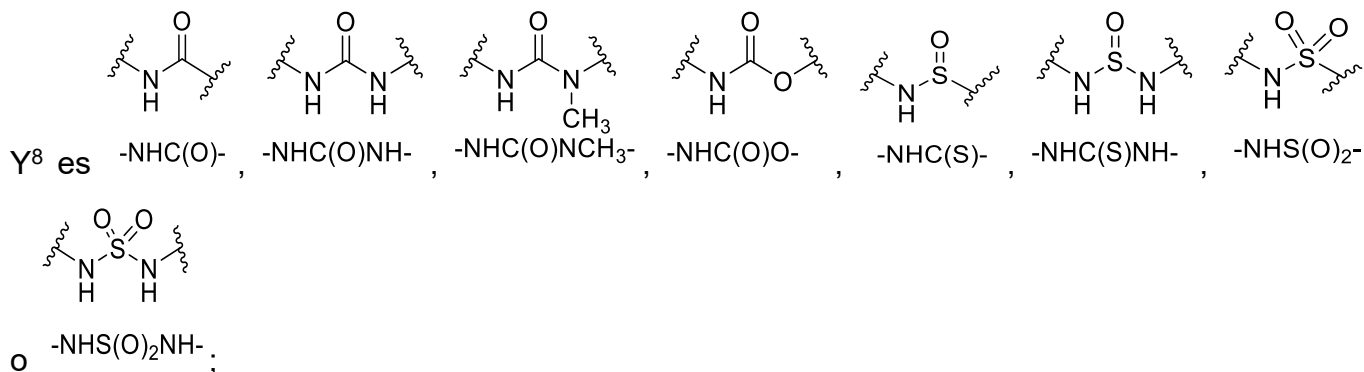


Fórmula IIIa



Fórmula IIb

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquileo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o alquenileo C₂-C₄ opcionalmente sustituido;



L es un enlazador;

R^{13} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de F o CH_3 , o R^7 y R^8 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 miembros;

cada R^{33} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

t es 0, 1, 2 o 3;

z es 0, 1 o 2;

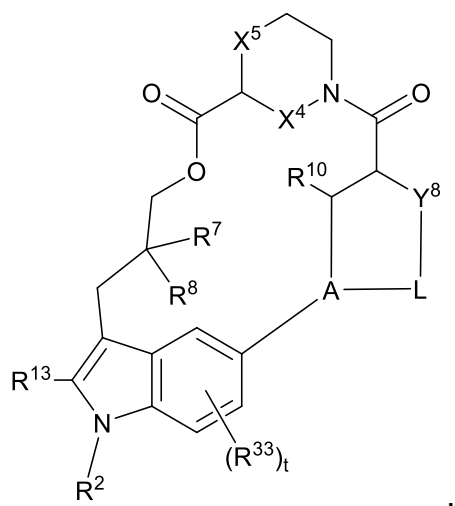
X^9 es $-NR^{L6}-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$; y

cada R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} , R^{L5} y R^{L6} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido o heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; o dos cualesquiera de

R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} , R^{L5} y R^{L6} junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo intermedio para formar un cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 8 miembros.

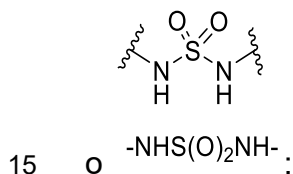
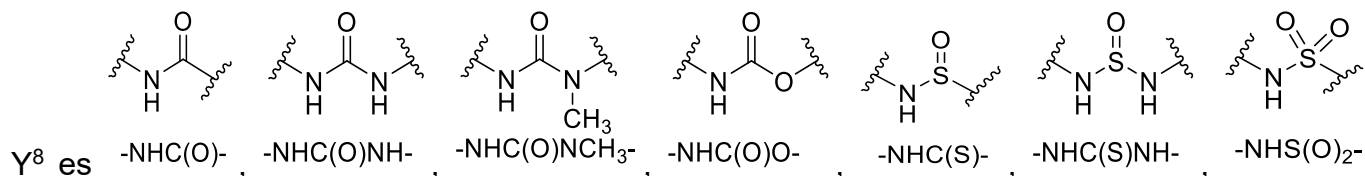
En un aspecto, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IIIa-

5 1:



Fórmula IIIa-1

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquileno C_2 - C_4 opcionalmente sustituido, heteroalquileno C_1 - C_4 opcionalmente sustituido o alquenileno C_2 - C_4 opcionalmente sustituido;



L es un enlazador;

X^4 y X^5 son cada uno, independientemente, CH_2 , $CH(CH_3)$ o NH ;

R^{13} es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido,

cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

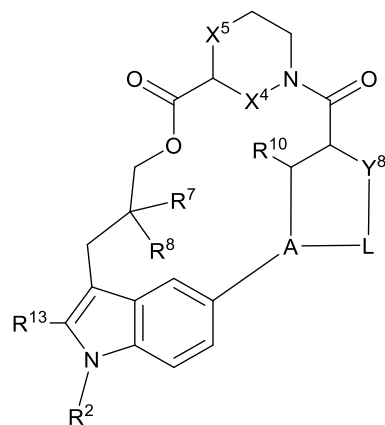
- 5 R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de F o CH_3 , o R^7 y R^8 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 miembros;

- 15 cada R^{33} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

t es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, la descripción comprende un compuesto con la Fórmula estructural IIIa-2:

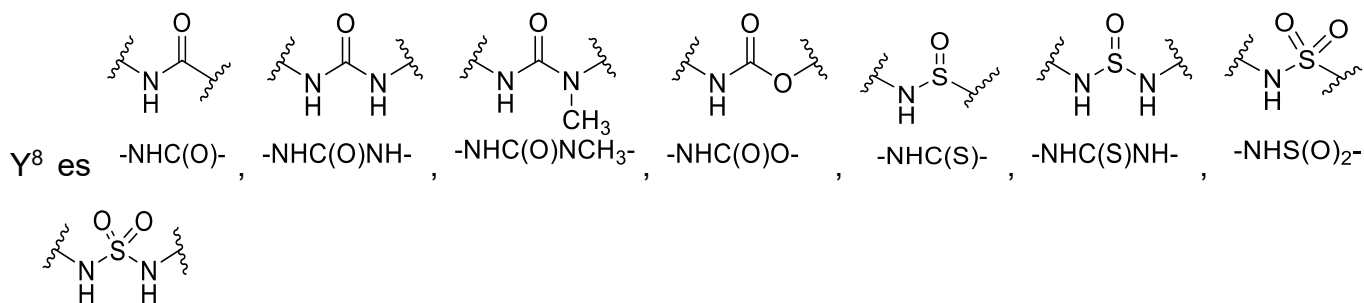


20

Fórmula IIIa-2

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido,

heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquilenos C₂-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquilenos C₁-C₄ opcionalmente sustituido o alquenileno C₂-C₄ opcionalmente sustituido;



L es un enlazador;

X⁴ y X⁵ son cada uno, independientemente, CH₂, CH(CH₃) o NH;

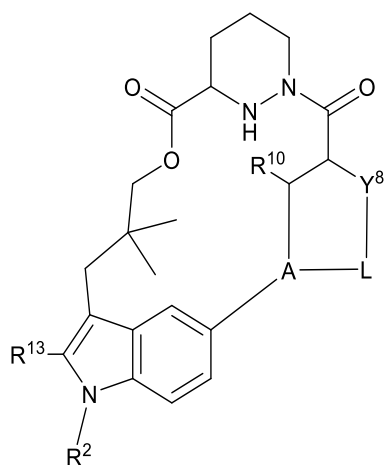
R¹³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y

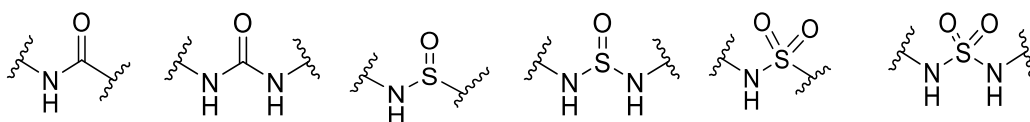
cada uno de R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente de F o CH₃, o R⁷ y R⁸ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 miembros.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-3:



Fórmula IIIa-3

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;



Y^8 es $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(S)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHS(O)_2-$, o $-NHS(O)_2NH-$;

R^{13} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

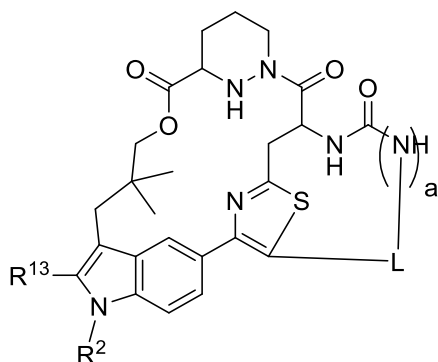
R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y R^{10} es hidrógeno o heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^{13} es arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{13} es fenilo opcionalmente sustituido o piridina opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, A es tiazol opcionalmente sustituido, triazol opcionalmente sustituido, morfolino opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piridina opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es tiazol opcionalmente sustituido, triazol opcionalmente sustituido, morfolino opcionalmente sustituido o fenilo. En algunas modalidades, A no es un fenilo o bencimidazol opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A no es hidroxifenilo.

En algunas modalidades, Y^8 es $-NHC(O)-$ o $-NHC(O)NH-$.

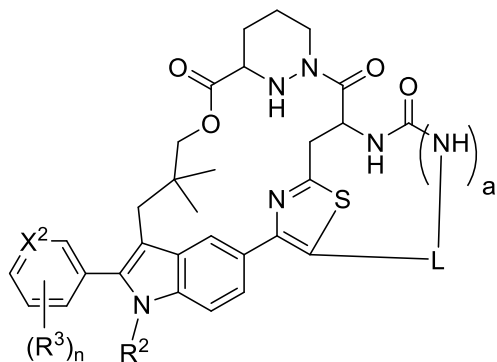
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-4:



10 Fórmula IIIa-4,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde a es 0 o 1.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-5:



15 Fórmula IIIa-5,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X^2 es N o CH;

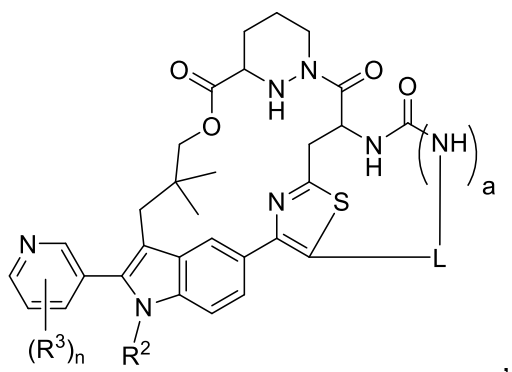
cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxi, amina opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo

C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros

opcionalmente sustituido; y

n es un número entero de 1 a 4.

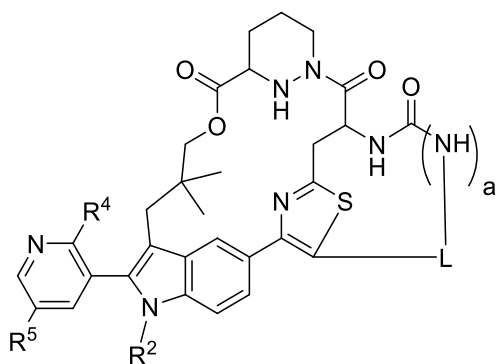
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-6:



Fórmula IIIa-6

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-7:

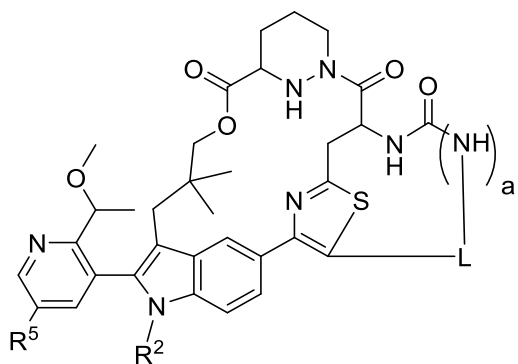


Fórmula IIIa-7,

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, amina opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo

de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

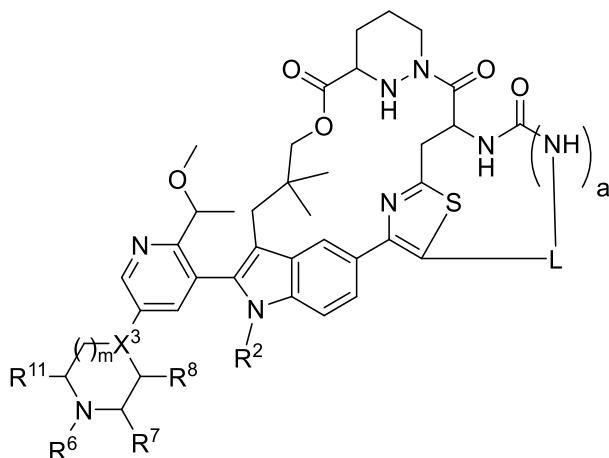
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-8:



5 Fórmula IIIa-8

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-9:



Fórmula IIIa-9,

- 10 o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X³ es N o CH;

m es 1 o 2;

cada uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; o

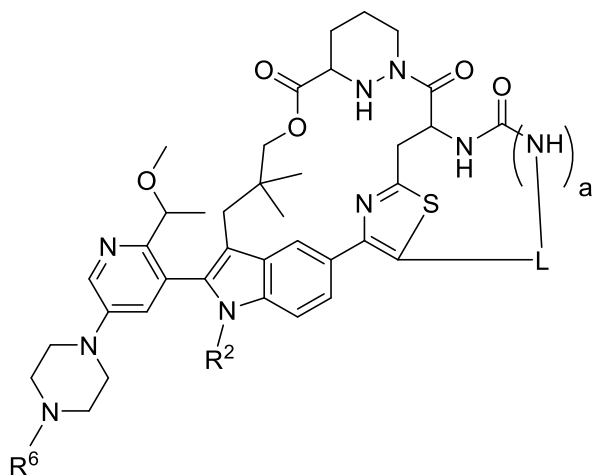
15

R^6 y R^7 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R^7 y R^8 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R^7 y R^{11} se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X^3 es N. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, R^{11} es H. En algunas modalidades, X^3 es N, m es 1 y R^{11} es H.

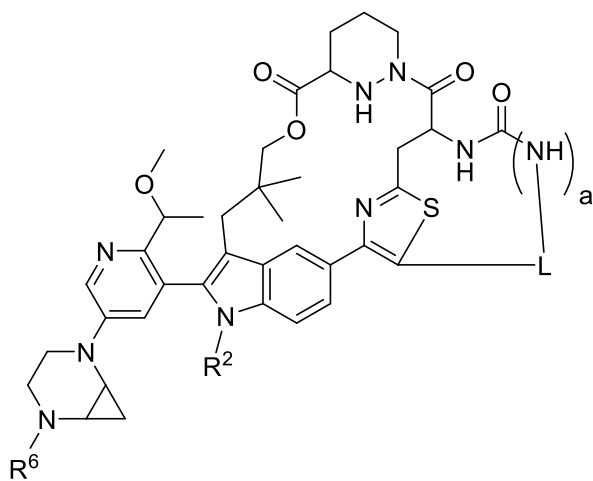
10 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-10:



Fórmula IIIa-10

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-11:

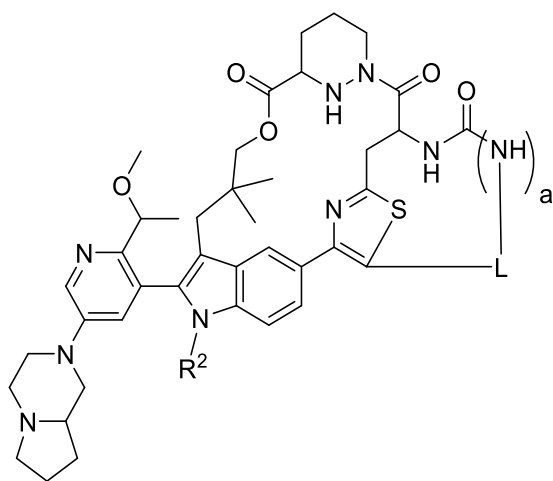


Fórmula IIIa-11

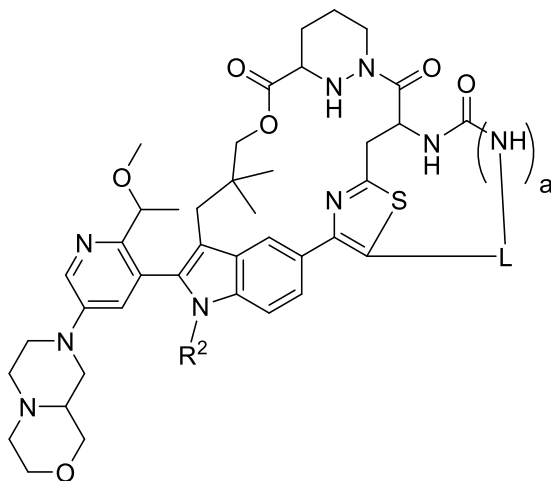
o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades (por ejemplo, de cualquiera de las Fórmulas IIIa-10 o IIIa-11), R^6 es metilo.

- 5 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-12 o la Fórmula IIIa-13:



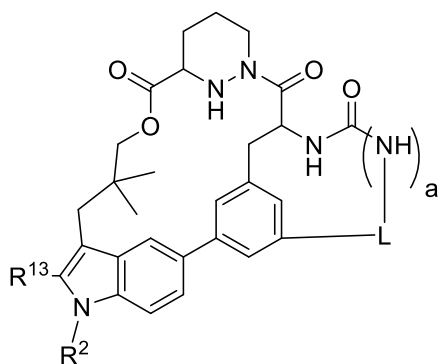
Fórmula IIIa-12,



Fórmula IIIa-13

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

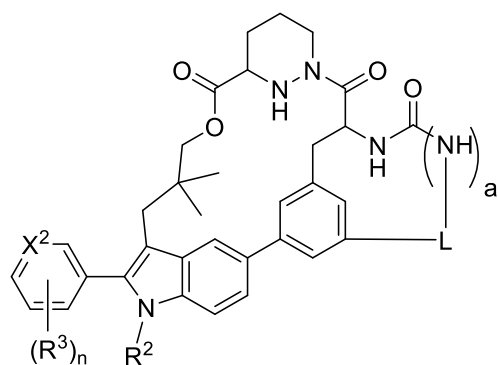
- 10 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-a:



Fórmula IIIa-a,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde a es 0 o 1.

- 15 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-a1:



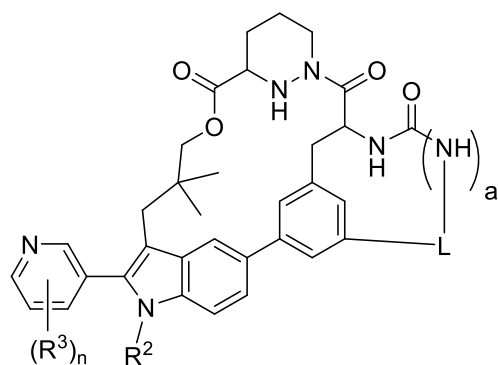
Fórmula IIIa-a1,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X^2 es N o CH;

- 5 cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, amina opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

n es un número entero de 1 a 4.

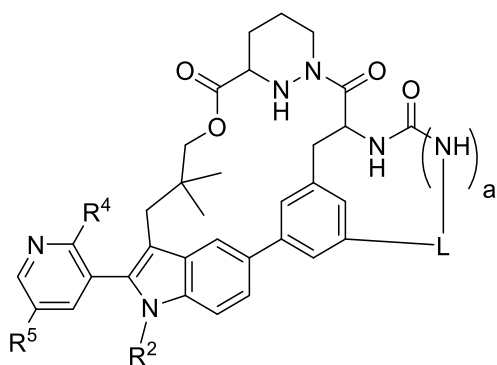
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-a2:



- 15 Fórmula IIIa-a2

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

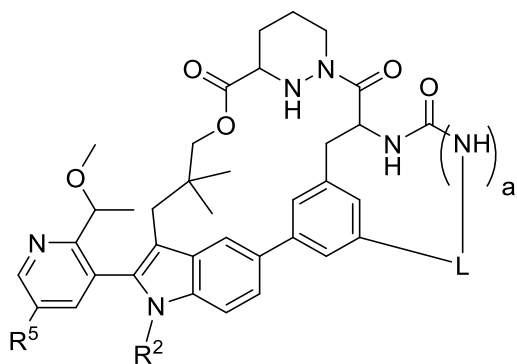
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-a3:



Fórmula IIIa-a3,

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, amina
 5 opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido,
 10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

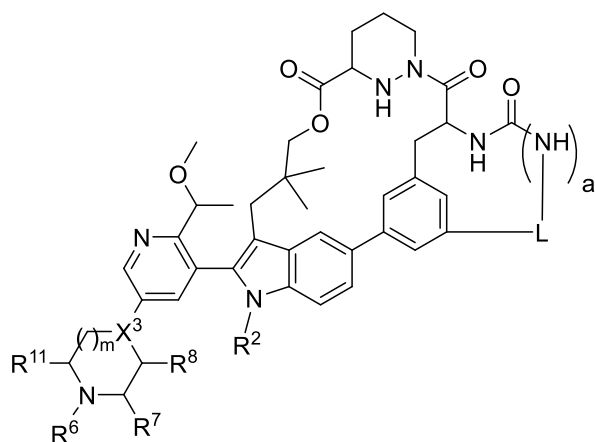
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-a4:



Fórmula IIIa-a4

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

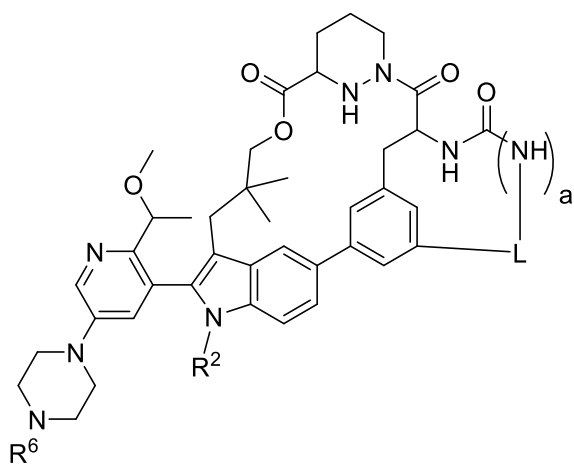
15 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-a5:



Fórmula IIIa-a5,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X^3 es N o CH;

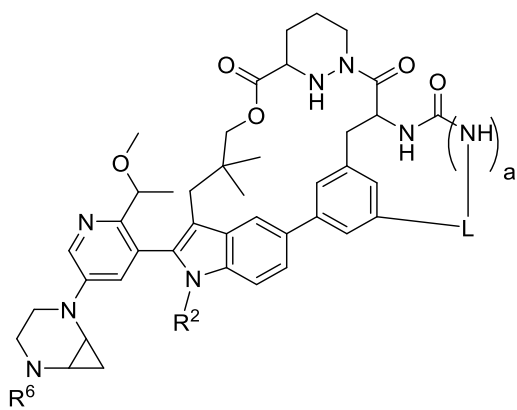
- 5 m es 1 o 2;
- cada uno de R^6 , R^7 , R^8 y R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros
- 10 opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; o
- R^6 y R^7 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o
- R^7 y R^8 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de
- 15 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o
- R^7 y R^{11} se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X^3 es N. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno. En algunas modalidades, X^3 es N, m es 1 y R^{11} es H.
- 20 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-a6:



Fórmula IIIa-a6

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-a7:

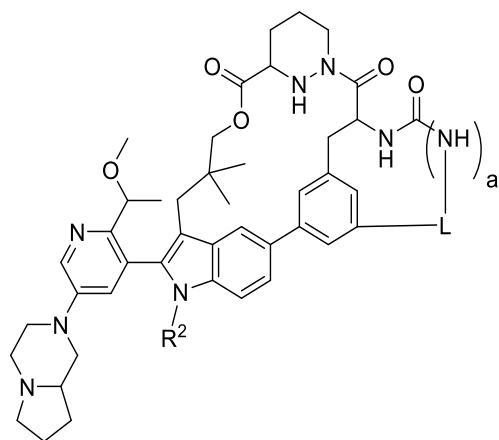


Fórmula IIIa-a7

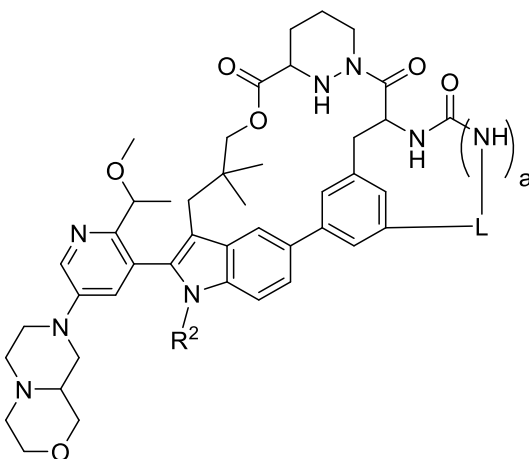
o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades (por ejemplo, de cualquiera de las Fórmulas IIIa-a6 o IIIa-a7), R⁶ es metilo.

- 10 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IIIa-a8 o la Fórmula IIIa-a9:



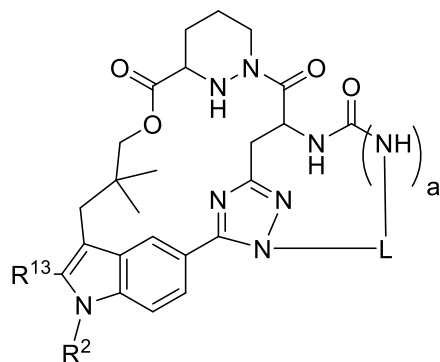
Fórmula IIIa-a8,



Fórmula IIIa-a9

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-IVa:

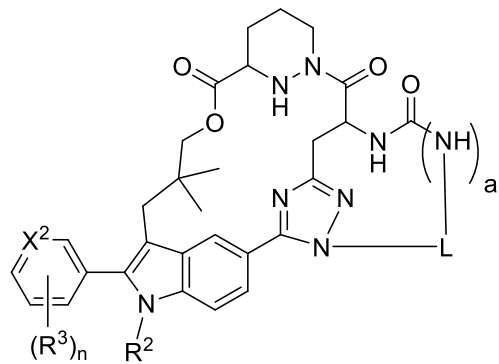


5

Fórmula III-IVa,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde a es 0 o 1.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-IVa-1:



10

Fórmula III-IVa-1,

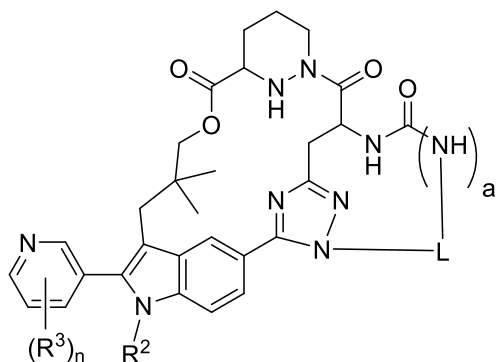
o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este,

donde X^2 es N o CH;

cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, amina opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

n es un número entero de 1 a 4.

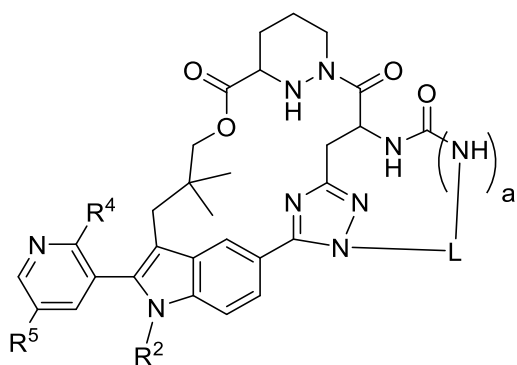
10 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-IVa-2:



Fórmula III-IVa-2

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-IVa-3:



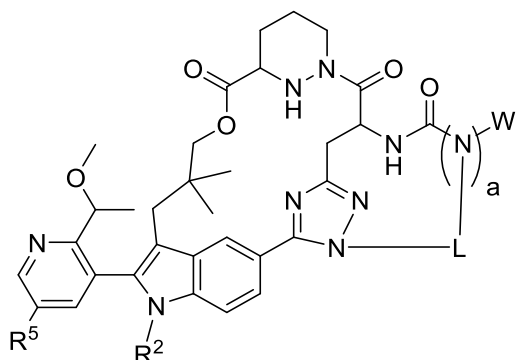
15

Fórmula III-IVa-3,

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, amina opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 opcionalmente

sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

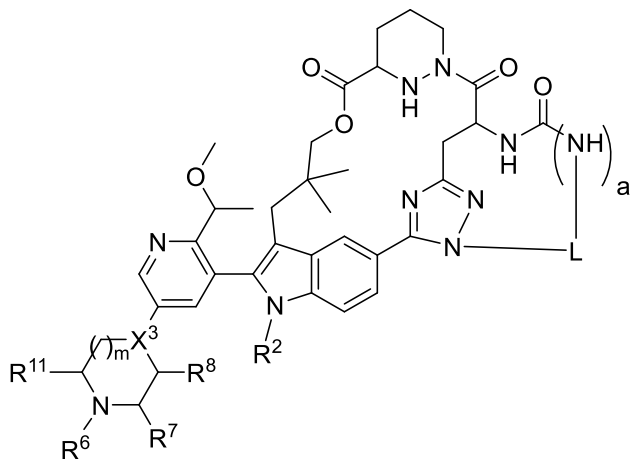
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-IVa-4:



Fórmula III-IVa-4

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-IVa-5:



Fórmula III-IVa-5,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X³ es N o CH;

m es 1 o 2;

cada uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido,

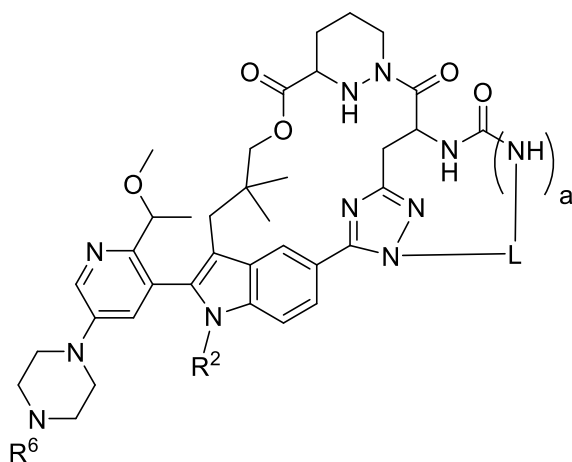
heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; o

R^6 y R^7 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R^7 y R^8 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R^7 y R^{11} se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X^3 es N. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno. En algunas modalidades, X^3 es N, m es 1 y R^{11} es H.

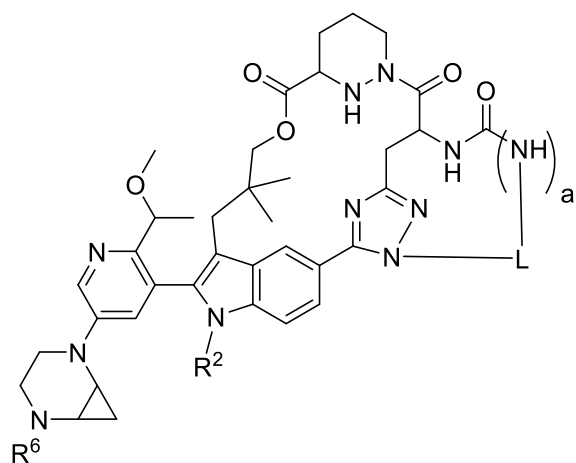
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-IVa-6:



Fórmula III-IVa-6

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-IVa-7:

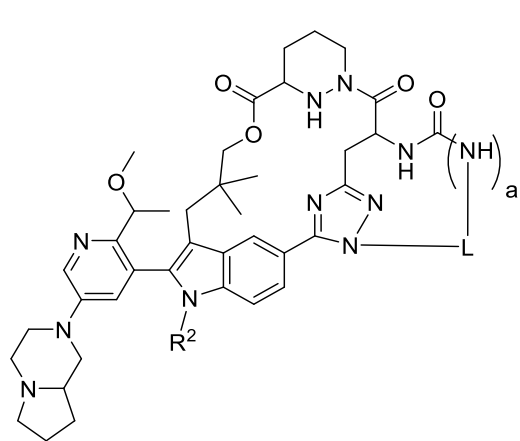


Fórmula III-IVa-7

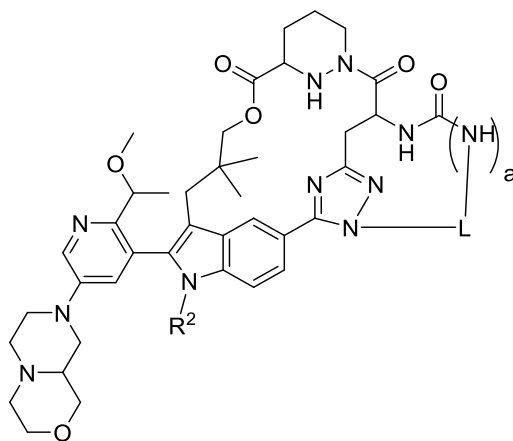
o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades (por ejemplo, de cualquiera de las Fórmulas III-IVa-6 o III-IVa-7), R⁶ es metilo.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-IVa-8 o la Fórmula III-IVa-9:



Fórmula III-IVa-8,

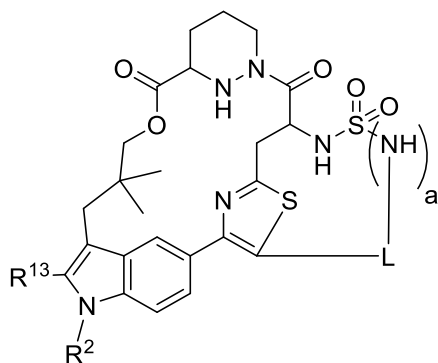


Fórmula III-IVa-9

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, Y⁸ es -NHS(O)₂- o -NHS(O)₂NH-.

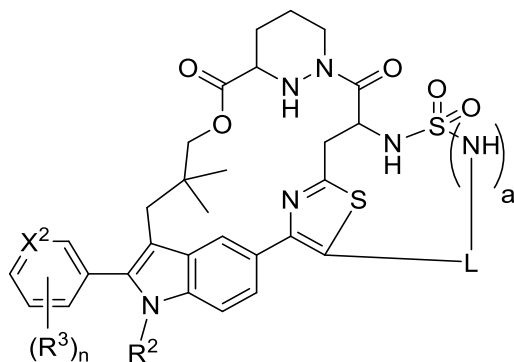
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-Va:



Fórmula III-Va,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde a es 0 o 1.

- 5 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-Va-1:

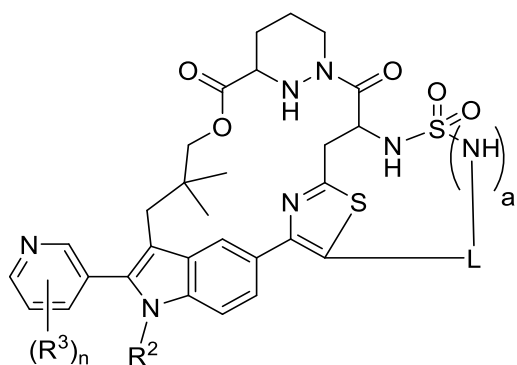


Fórmula III-Va-1,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X^2 es N o CH;

- 10 cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, amina opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros
- 15 opcionalmente sustituido; y
- n es un número entero de 1 a 4.

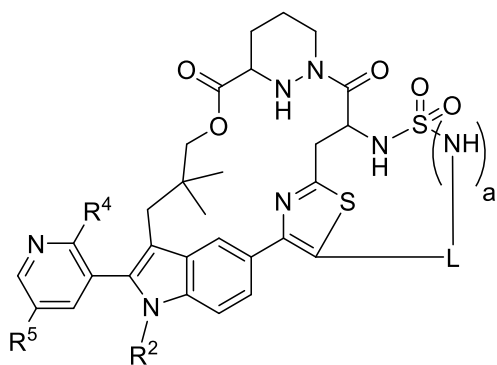
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-Va-2:



Fórmula III-Va-2

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

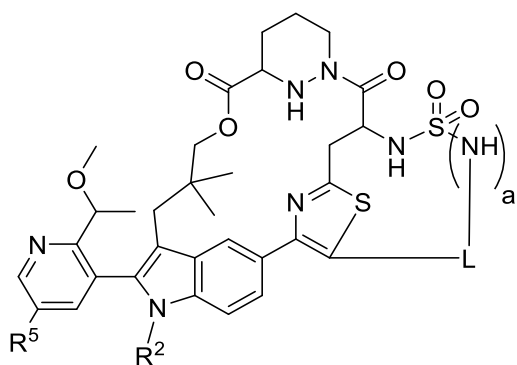
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-Va-3:



Fórmula III-Va-3,

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, amina opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

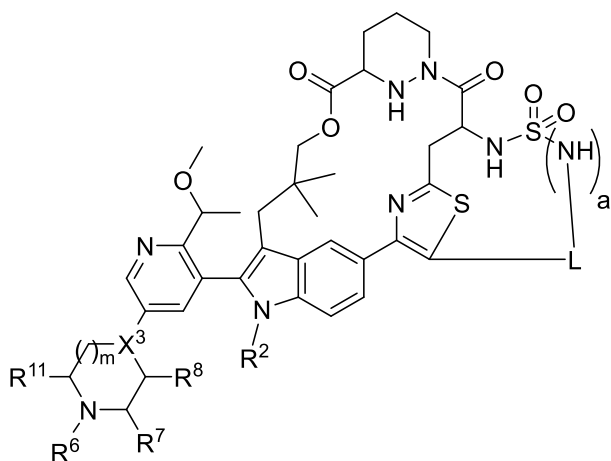
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-Va-4:



Fórmula III-Va-4

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-Va-5:



Fórmula III-Va-5,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X^3 es N o CH;

m es 1 o 2;

- 10 cada uno de R^6 , R^7 , R^8 y R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; o

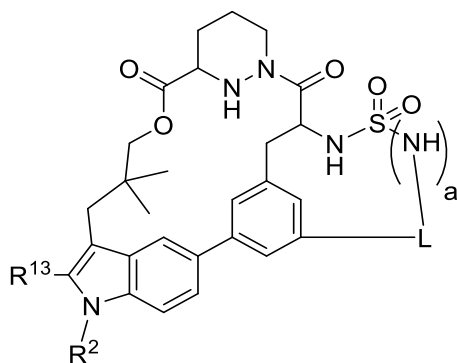
- 15 R^6 y R^7 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R^7 y R^8 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de

3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R^7 y R^{11} se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X^3 es N. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno. En algunas modalidades, X^3 es N, m es 1 y R^{11} es H.

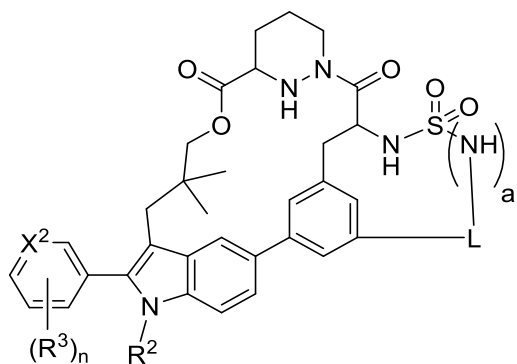
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIa:



Fórmula III-VIa,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde a es 0 o 1.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIa-1:



Fórmula III-VIa-1,

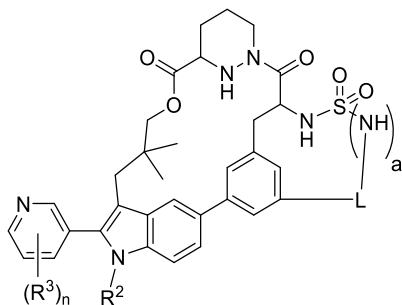
o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X^2 es N o CH;

cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, amina opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros

opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

n es un número entero de 1 a 4.

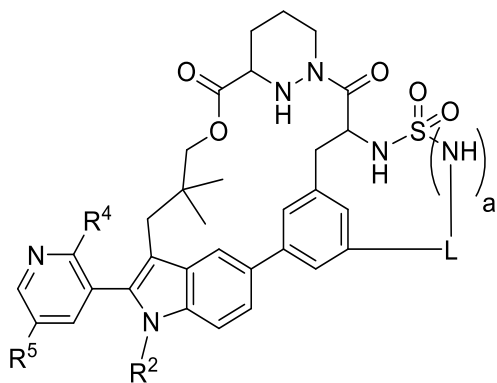
- 5 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIa-2:



Fórmula III-VIa-2

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIa-3:

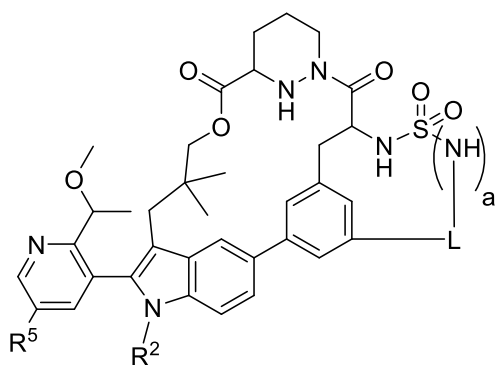


10

Fórmula III-VIa-3,

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, amina opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

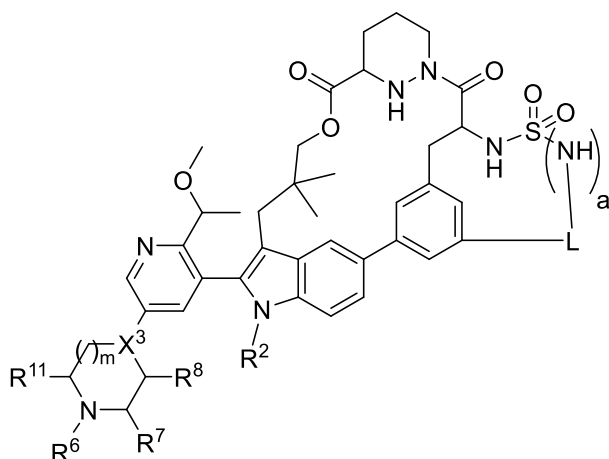
- 20 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIa-4:



Fórmula III-Via-4

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-Via-5:



Fórmula III-Via-5,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X³ es N o CH;

m es 1 o 2;

- 10 cada uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; o

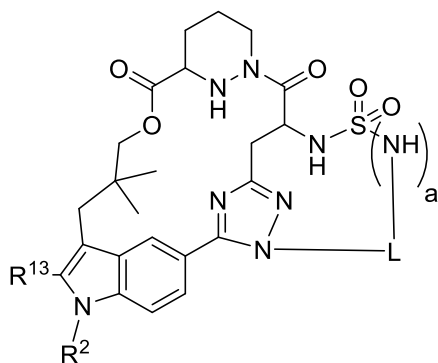
- 15 R⁶ y R⁷ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R⁷ y R⁸ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de

3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R^7 y R^{11} se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X^3 es N. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno. En algunas modalidades, X^3 es N, m es 1 y R^{11} es H.

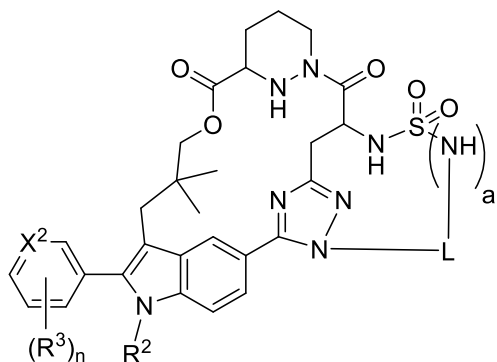
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIIa:



Fórmula III-VIIa,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^9 es H o alquilo C_1 - C_6 ; y a es 0 o 1.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIIa-1:



Fórmula III-VIIa-1,

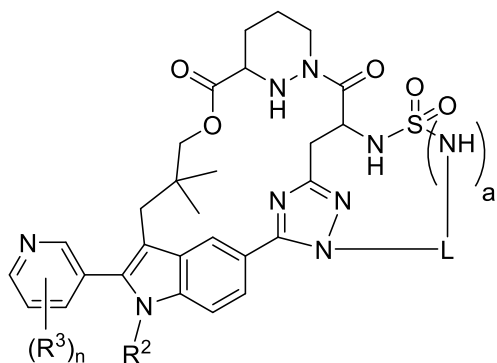
o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X^2 es N o CH;

cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, amina opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido,

cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

5 n es un número entero de 1 a 4.

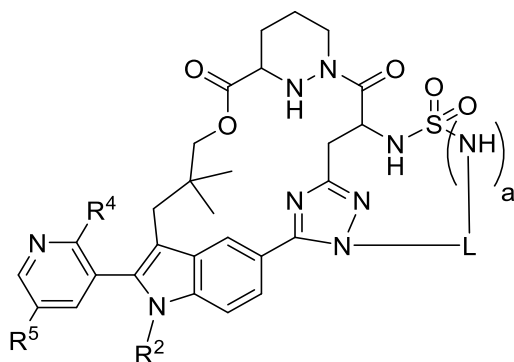
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIIa-2:



Fórmula III-VIIa-2

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

10 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIIa-3:



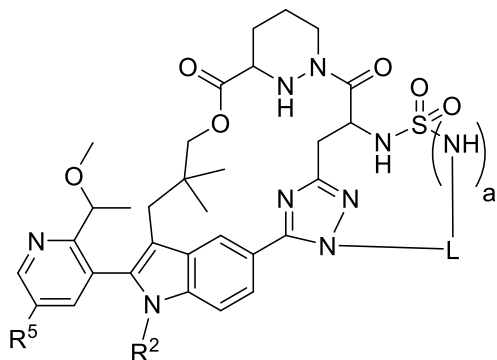
Fórmula III-VIIa-3,

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, amina opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido,

15

o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

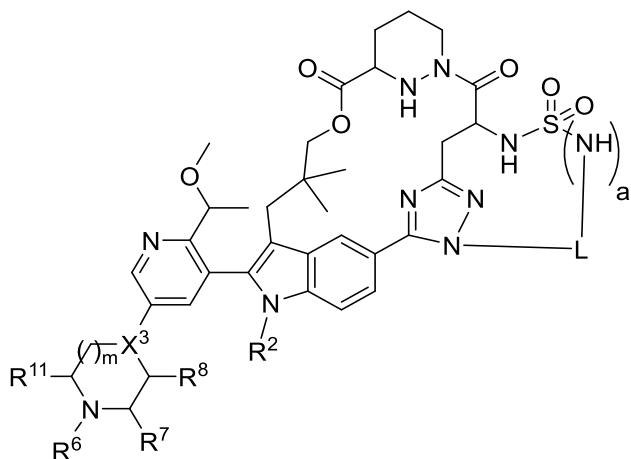
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIIa-4:



Fórmula III-VIIa-4

5 o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIIa-5:



Fórmula III-VIIa-5,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este,

10 donde X³ es N o CH;

m es 1 o 2;

cada uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆
opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6
miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido,
15 heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros
opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; o

R⁶ y R⁷ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8
miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente

sustituido; o

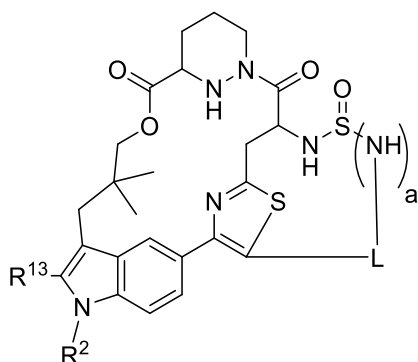
R^7 y R^8 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

- 5 R^7 y R^{11} se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X^3 es N. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno. En algunas modalidades, X^3 es N, m es 1 y R^{11} es H.

En algunas modalidades (por ejemplo, de cualquiera de las Fórmulas VIIa, VIIa-1, VIIa-2, VIIa-3, VIIa-4 o VIIa-5, R^9 es metilo.

- 10 En algunas modalidades, Y es -NHS(O)- o -NHS(O)NH-.

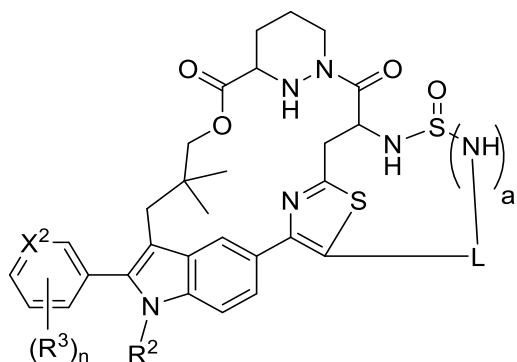
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIIIa:



Fórmula III-VIIIa,

- o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde a es 0 o 1.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIIIa-1:



Fórmula III-VIIIa-1,

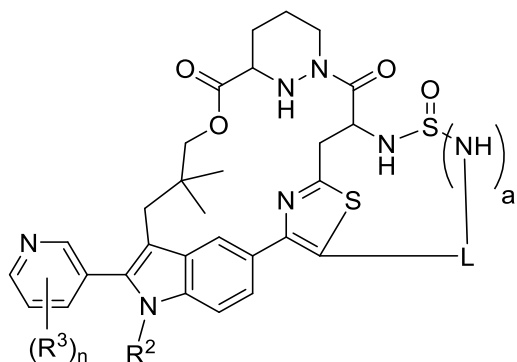
o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este,

donde X^2 es N o CH;

cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, amina opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

n es un número entero de 1 a 4.

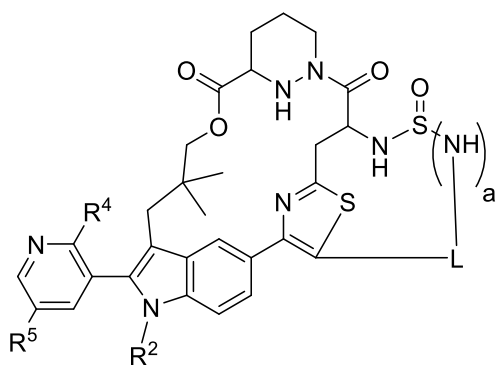
10 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIIIa-2:



Fórmula III-VIIIa-2

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIIIa-3:



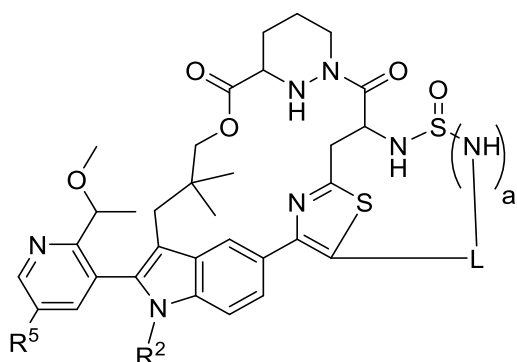
15

Fórmula III-VIIIa-3,

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, amina opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 opcionalmente

sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido,
 5 o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

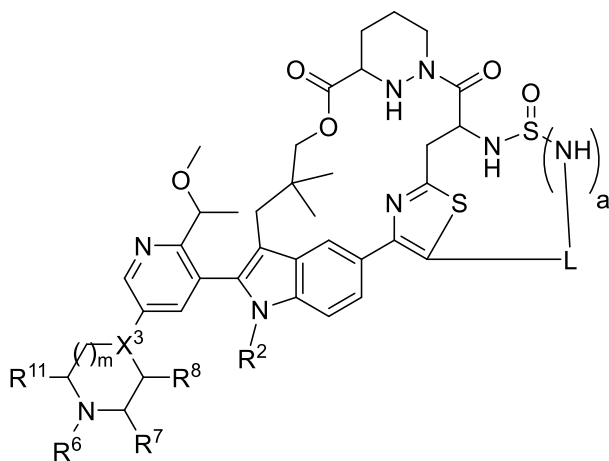
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIIIa-4:



Fórmula III-VIIIa-4

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

10 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-VIIIa-5:



Fórmula III-VIIIa-5,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X³ es N o CH;

15 m es 1 o 2;

cada uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido,

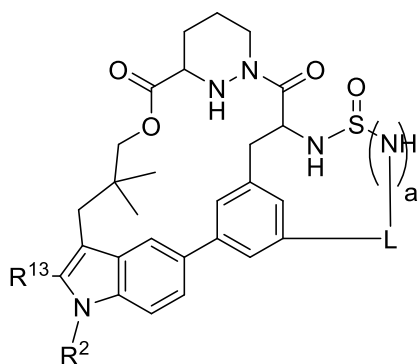
heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; o

R^6 y R^7 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R^7 y R^8 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R^7 y R^{11} se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X^3 es N. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno. En algunas modalidades, X^3 es N, m es 1 y R^{11} es H.

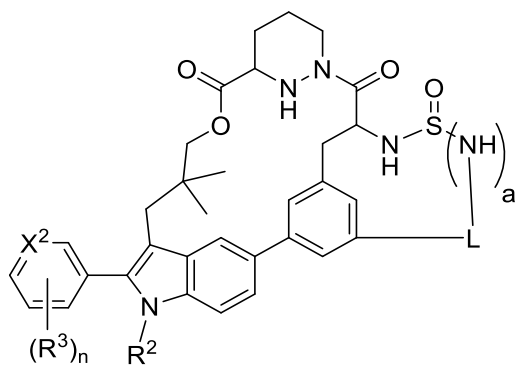
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-IXa:



Fórmula III-IXa,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde a es 0 o 1.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-IXa-1:



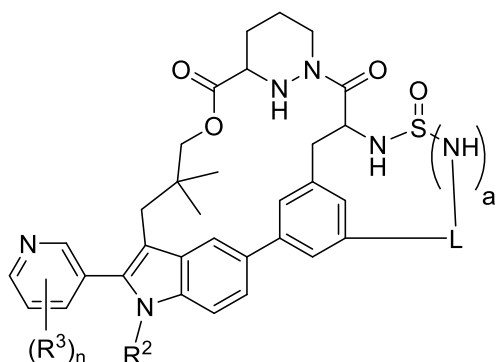
Fórmula III-IXa-1,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X^2 es N o CH;

cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, amina opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

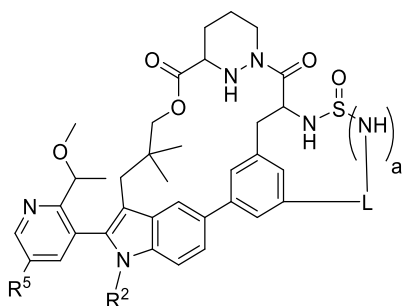
10 n es un número entero de 1 a 4.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-IXa-2:



opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

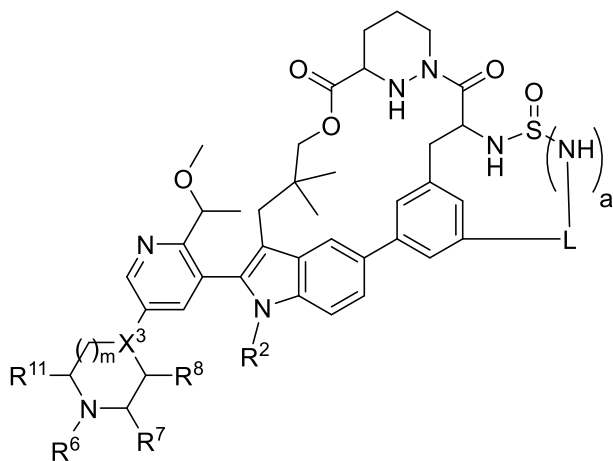
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-IXa-4:



Fórmula III-IXa-4

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-IXa-5:



Fórmula III-IXa-5,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X³ es N o CH;

m es 1 o 2;

cada uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido,

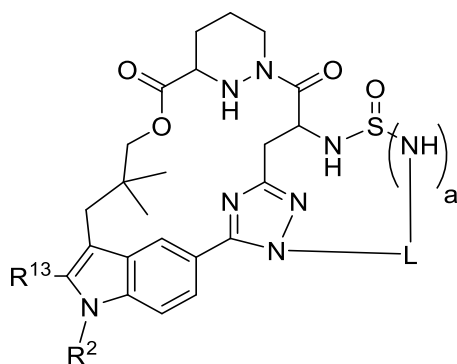
heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; o

R^6 y R^7 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R^7 y R^8 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R^7 y R^{11} se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X^3 es N. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno. En algunas modalidades, X^3 es N, m es 1 y R^{11} es H.

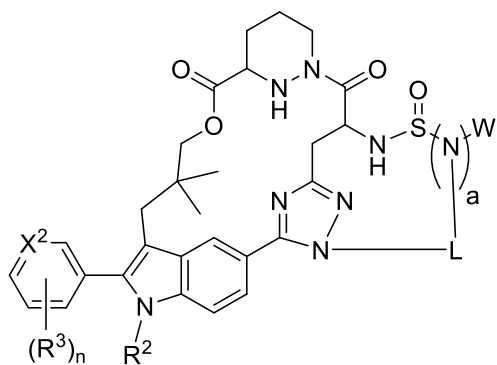
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-Xa:



Fórmula III-Xa,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde a es 0 o 1.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-Xa-1:



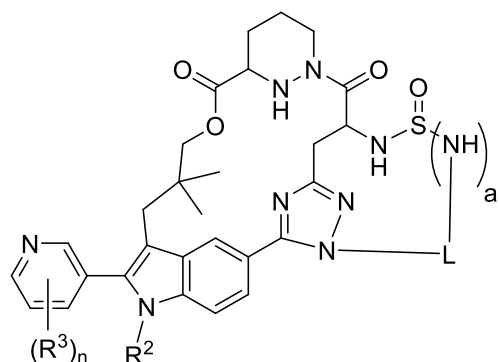
Fórmula III-Xa-1,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X^2 es N o CH;

cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, amina opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

10 n es un número entero de 1 a 4.

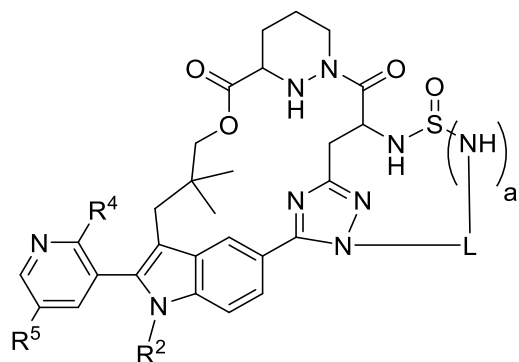
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-Xa-2:



Fórmula III-Xa-2

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

15 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-Xa-3:

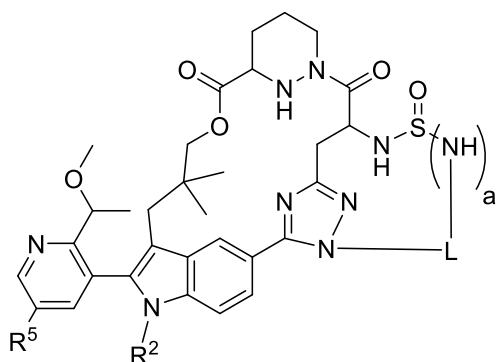


Fórmula III-Xa-3,

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, amina

opcionalmente sustituida, amido opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido), arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

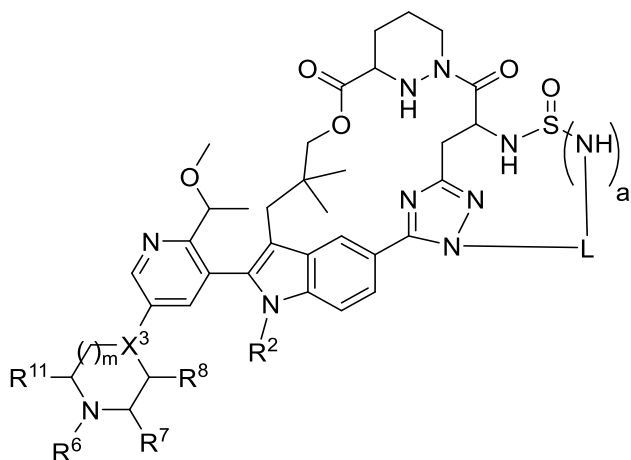
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-Xa-4:



Fórmula III-Xa-4

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III-Xa-5:



Fórmula III-Xa-5,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este,

donde X³ es N o CH;

m es 1 o 2;

cada uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6

miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; o

R^6 y R^7 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

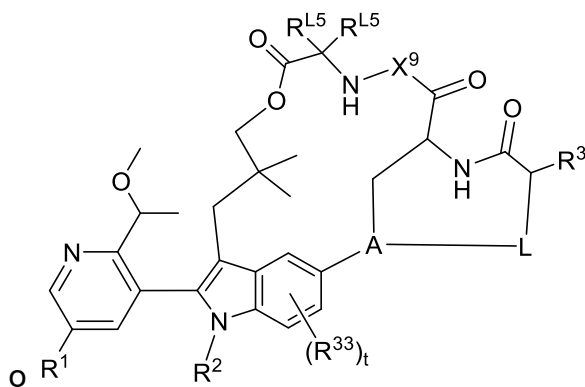
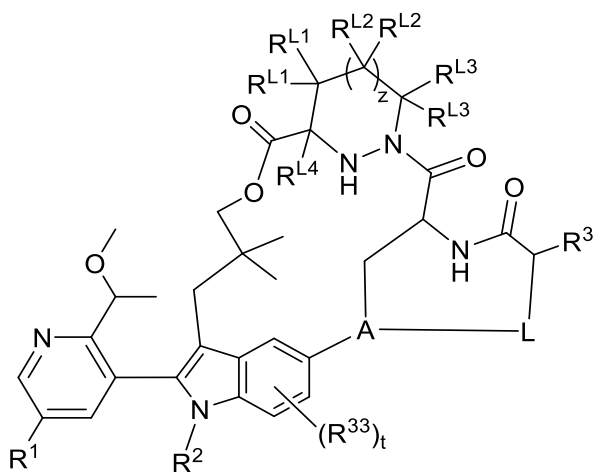
R^7 y R^8 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R^7 y R^{11} se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X^3 es N. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno. En algunas modalidades, X^3 es N, m es 1 y R^{11} es H.

En algunas modalidades de cualquier aspecto descrito en la presente, a es 0. En algunas modalidades de cualquiera de las anteriores, a es 0.

En algunas modalidades de cualquier aspecto descrito en la presente, R^2 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de $-CH_2CH_3$ o $-CH_2CF_3$.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IVa o la Fórmula IVb:



Fórmula IVa

Fórmula IVb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros

opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros
5 opcionalmente sustituido o heteroaralquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido;

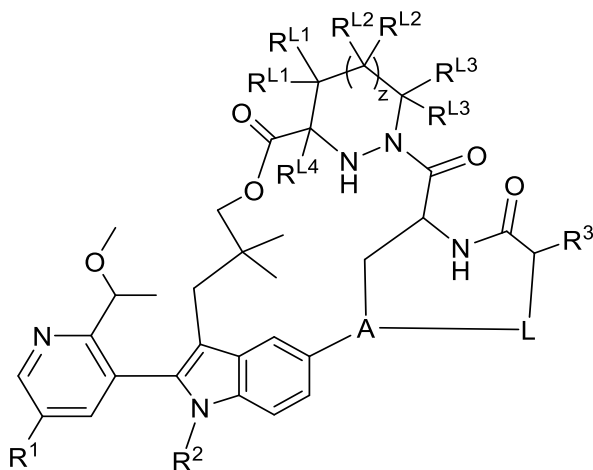
z es 0, 1 o 2;

X⁹ es -NR^{L6}-, -C(O)- o -S(O)₂-;

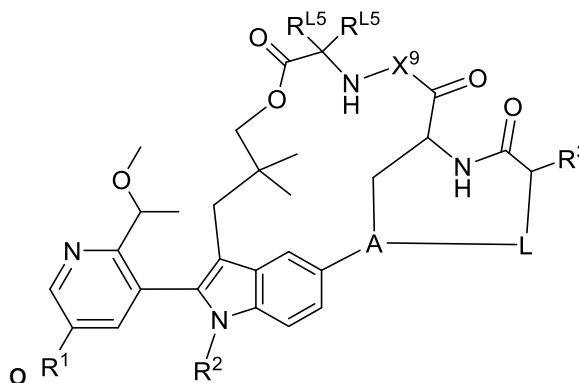
10 cada R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, R^{L4}, R^{L5} y R^{L6} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; o dos cualesquiera de R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, R^{L4}, R^{L5} y R^{L6} junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo
15 miembros.

cada R³³ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y
t es 0, 1, 2 o 3.

20 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IVa-1 o la Fórmula IVb-1:



Fórmula IVa-1



Fórmula IVb-1

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

5 L es un enlazador;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroaralquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido;

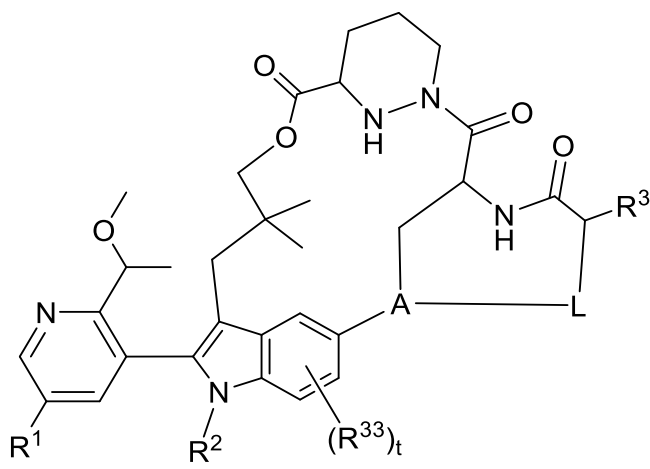
10 R^3 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido o heteroalquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido;

z es 0, 1 o 2;

X^9 es $-NR^{L6}-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$; y

cada R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} , R^{L4} , R^{L5} y R^{L6} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2 - C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2 - C_6 opcionalmente sustituido o heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; o dos cualesquiera de R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} , R^{L4} , R^{L5} y R^{L6} junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo intermedio para formar un cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 8 miembros.

20 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IVa-2:



Fórmula IVa-2

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6

miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

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

R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

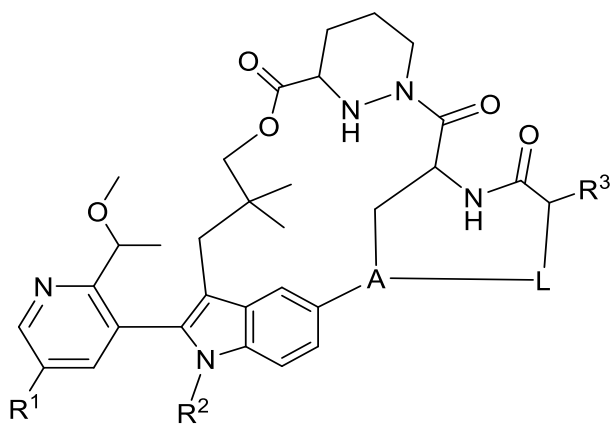
R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heteroalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

- 10 cada R^{33} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

t es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, la descripción comprende un compuesto con la Fórmula estructural

- 15 IVa-3:



Fórmula IVa-3

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros

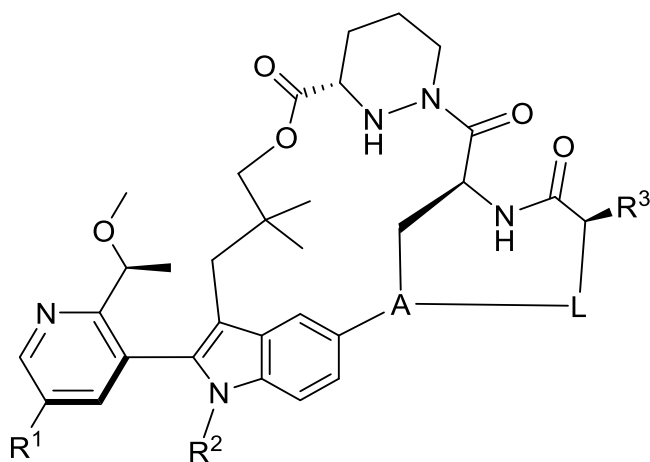
opcionalmente sustituido o heteroaralquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;y

R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, en la presente se proporciona un compuesto que tiene la estructura de

5 la Fórmula IVa-4:



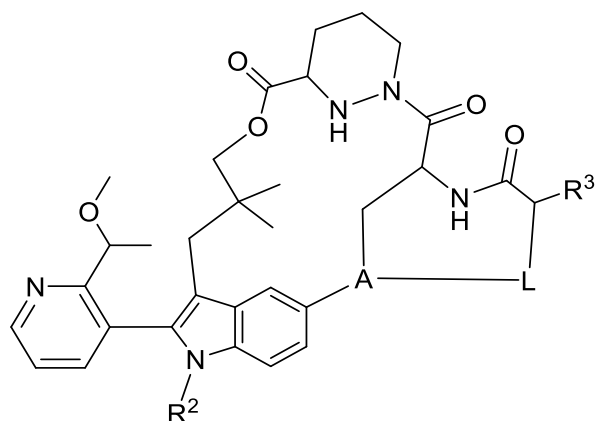
Fórmula IVa-4

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades de compuestos de la presente invención, A es tiazol opcionalmente

10 sustituido, oxazol opcionalmente sustituido, morfolino opcionalmente sustituido, pirrolidinilo
opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido,
pirazinilo opcionalmente sustituido, pirimidina opcionalmente sustituida, piperidinilo
opcionalmente sustituido, oxadiazol, tiadiazol opcionalmente sustituido, triazol opcionalmente
sustituido, tiomorfolino opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido.

15 En algunas modalidades, la descripción comprende un compuesto con la Fórmula estructural
IVa5:

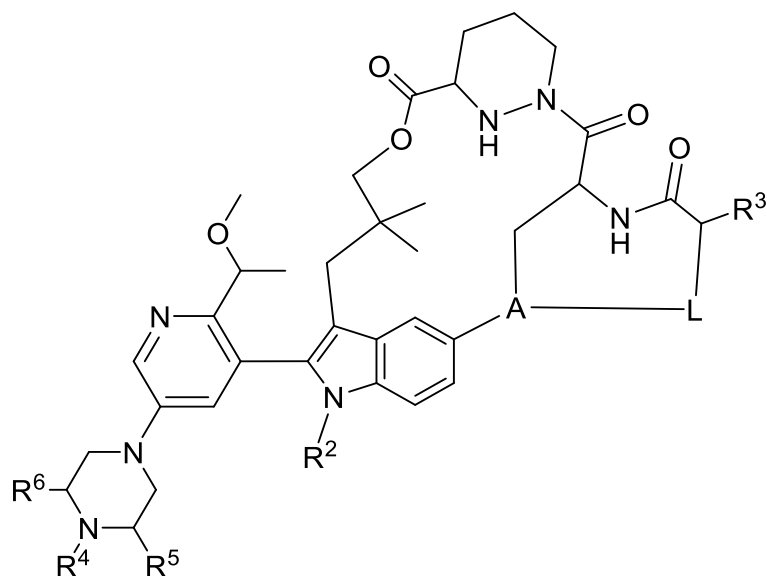


Fórmula IVa5

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula

5 IVa6:



Fórmula IVa6,

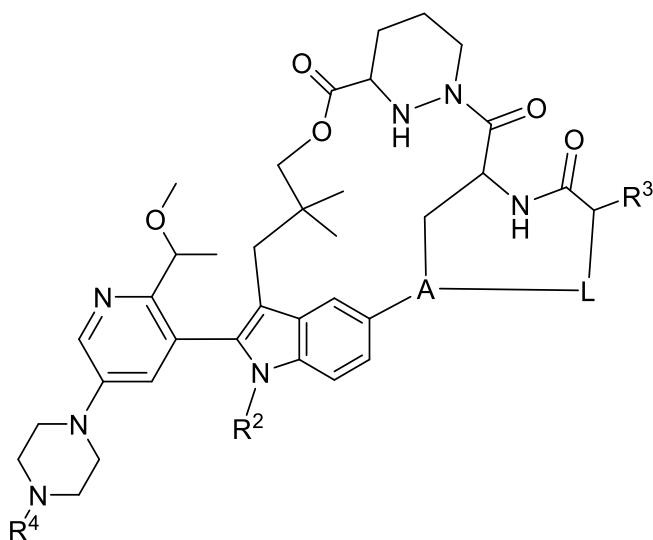
o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁴, R⁵ y R⁶ cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o

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

sustituido; o

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

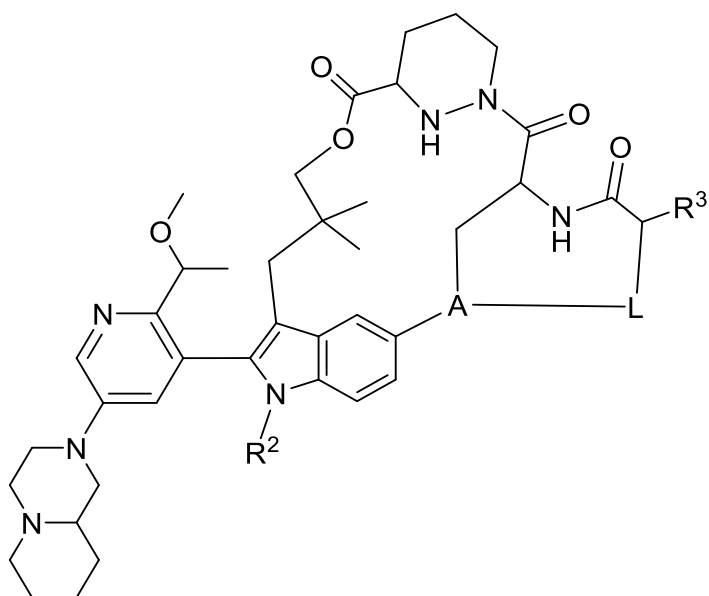
- 5 En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IVa7:



Fórmula IVa7

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

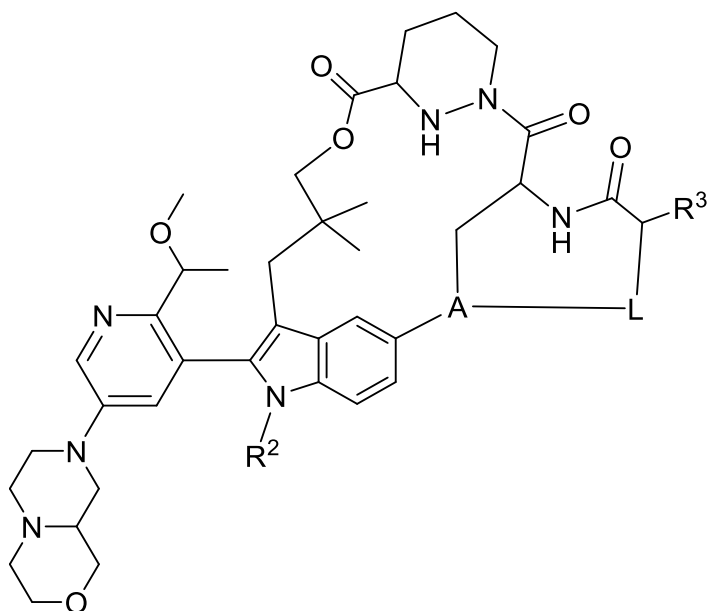
- 10 En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IVa8:



Fórmula IVa8

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IVa9f:



5

Fórmula IVa9

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R² es:  o  CF₃.

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R³ es alquilo C₁-C₆

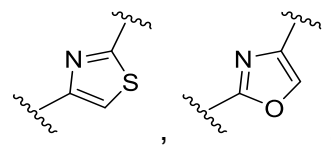
10 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R³ es: .

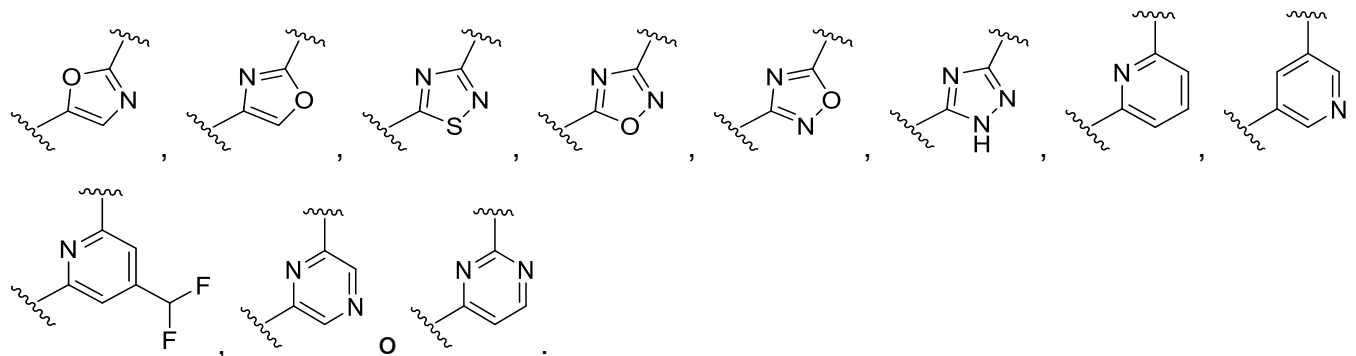
En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R³ es heteroalquilo C₁-C₃

opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R³ es: .

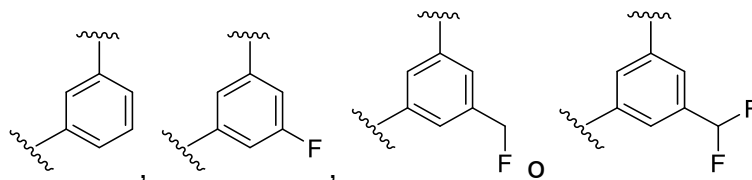
En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, A es heteroarileno de 5 a

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





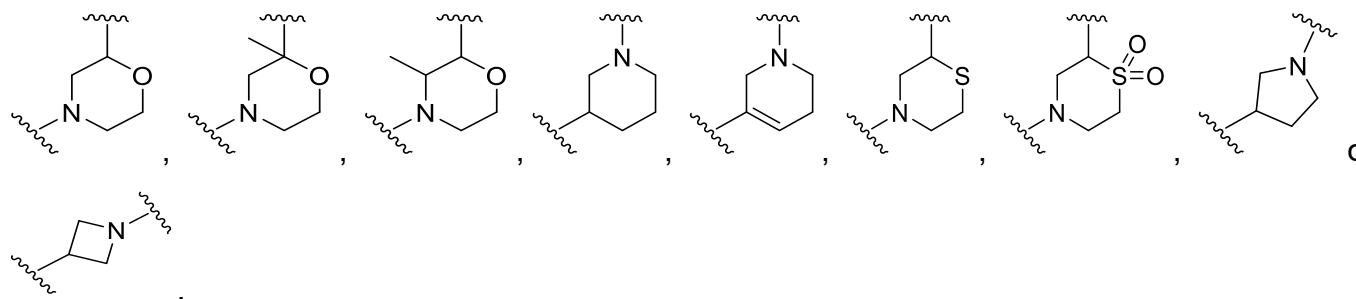
En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, A es fenilo opcionalmente



sustituido. En algunas modalidades, A es:

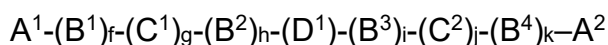
5 .

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A se selecciona entre los siguientes, o uno de sus estereoisómeros:



10 .

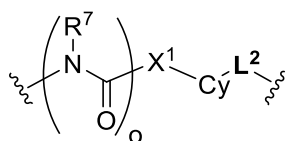
En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, el enlazador tiene la estructura de la Fórmula IV-III:



Fórmula IV-III,

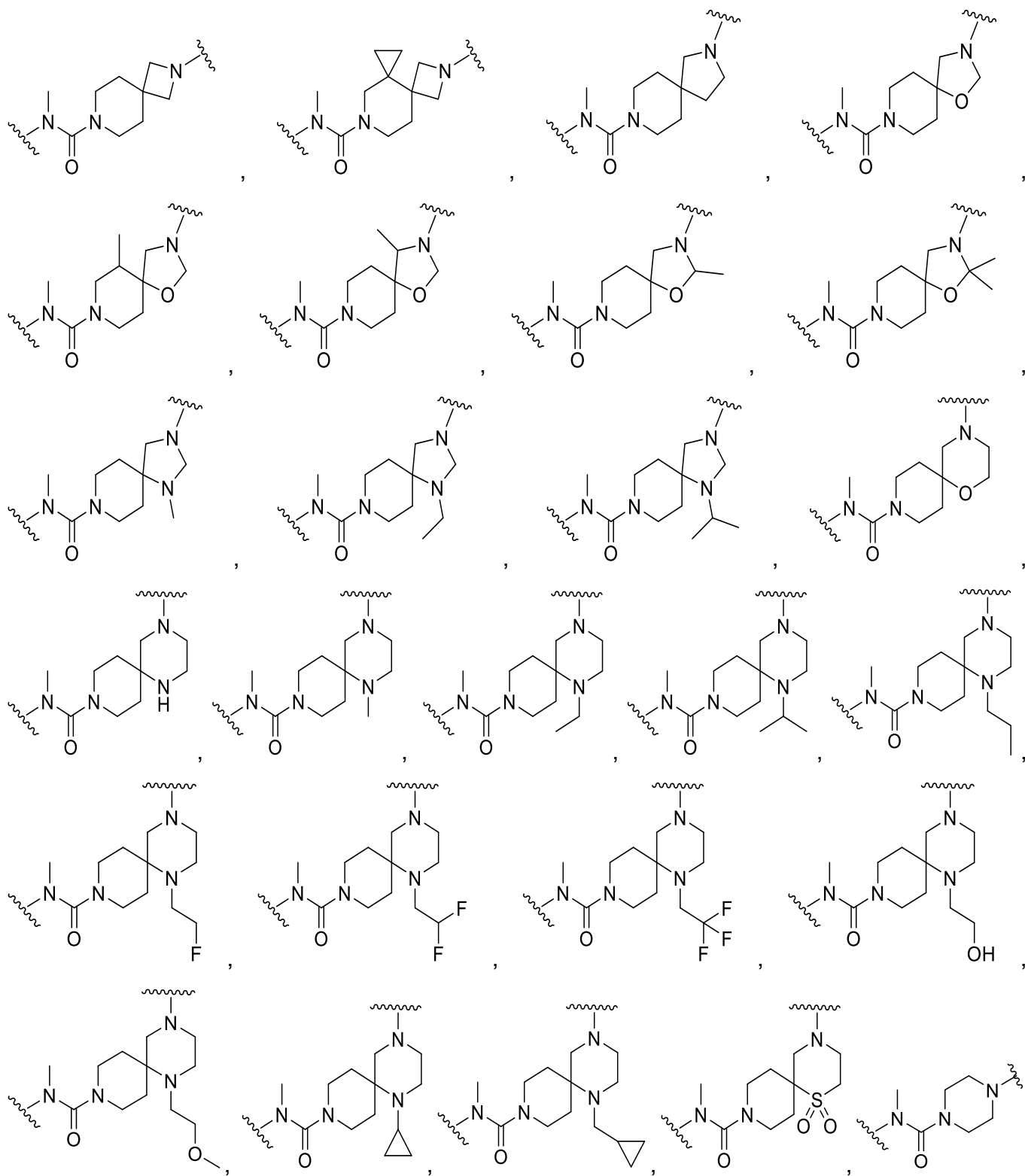
15 donde A^1 es un enlace entre el enlazador y $CH(R^3)$; A^2 es un enlace entre A y el enlazador; B^1 , B^2 , B^3 y B^4 , cada uno, independientemente, se selecciona entre alquileo C_1 - C_2 opcionalmente sustituido, heteroalquileo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido, O, S y NR^N ; cada R^N es, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido, alqueno C_2 - C_4 opcionalmente sustituido, alquino C_2 - C_4 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14
20 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

- heteroalquilo C₁-C₇ opcionalmente sustituido; C¹ y C² se seleccionan cada uno, independientemente, de carbonilo, tiocarbonilo, sulfonilo o fosforilo; f, g, h, i, j y k son cada uno, independientemente, 0 o 1; y D¹ es alquilenos C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilenos C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilenos C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilenos de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilenos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, polietilenglicoleno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, o heteroalquilenos C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, o un enlace químico que une A¹-(C¹)_f-(C¹)_g-(B²)_h- a -(B³)_i-(C²)_j-(B⁴)_k-A².
- 10 En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, el enlazador es o comprende un resto cíclico. En algunas modalidades, el enlazador tiene la estructura de la Fórmula IV-IIIa:

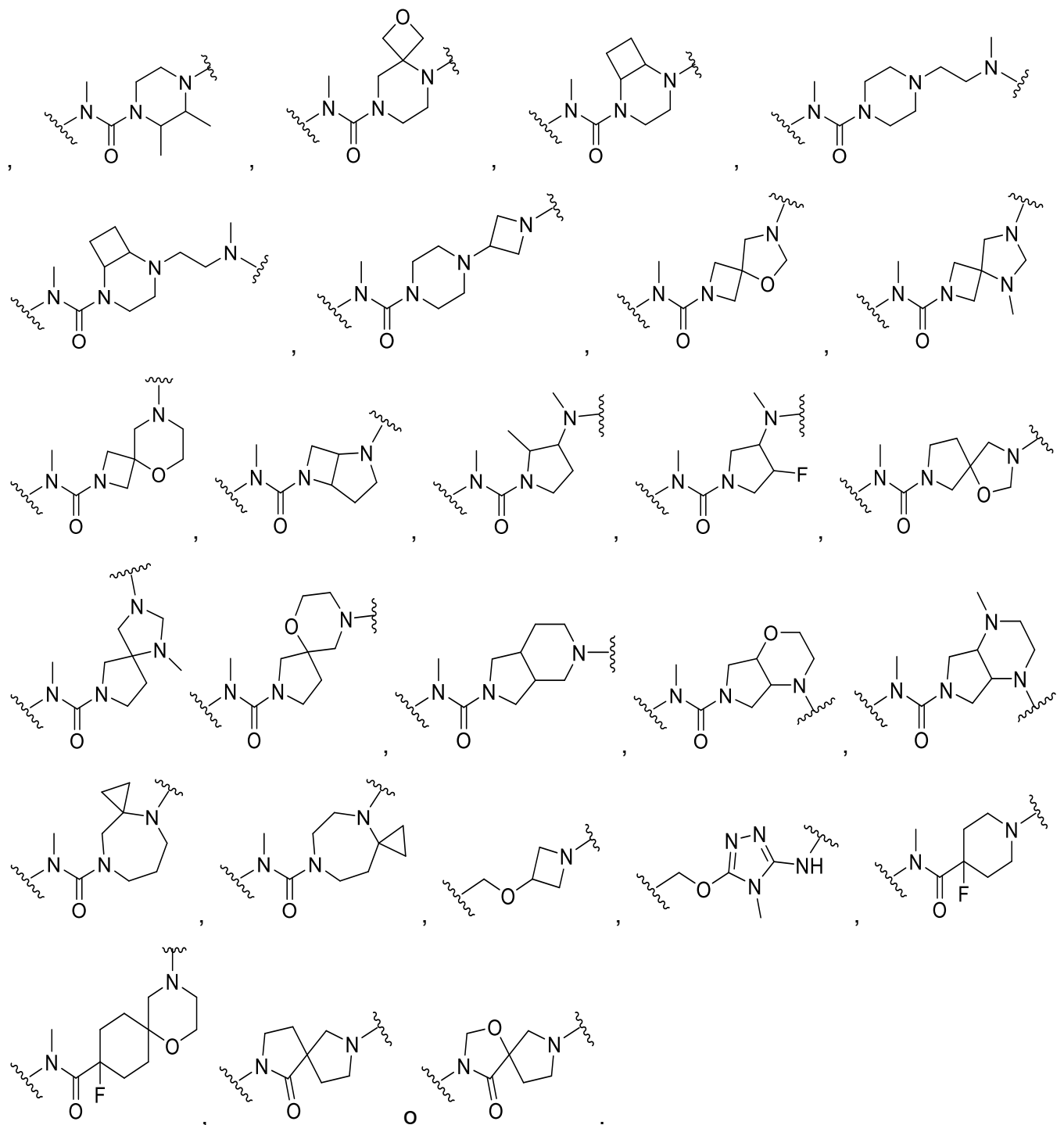


Fórmula IV-IIIa,

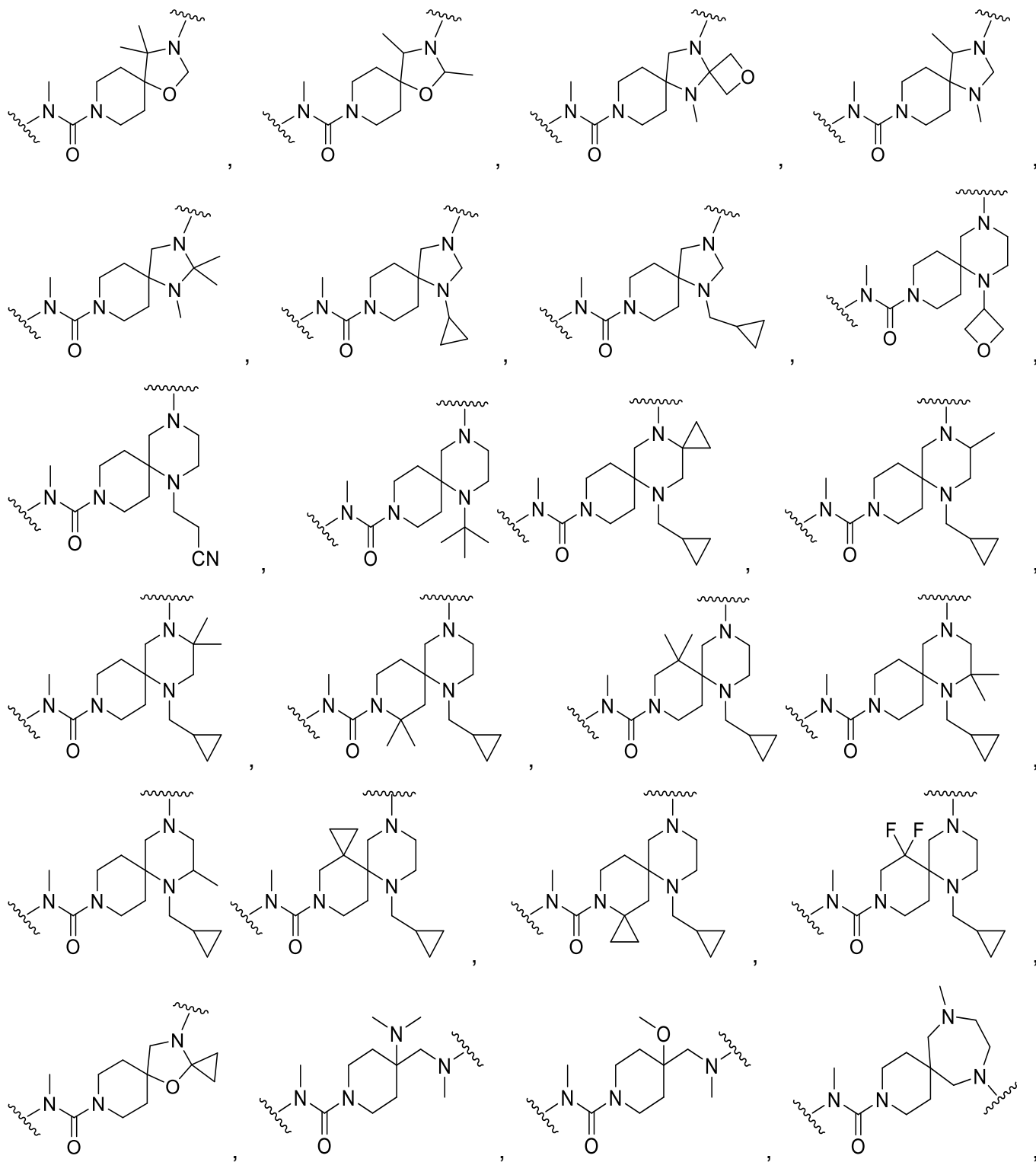
- 15 donde o es 0 o 1;
- R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilenos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilenos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;
- X¹ está ausente, es alquilenos C₁-C₄ opcionalmente sustituido, O, NCH₃, o heteroalquilenos C₁-C₄ opcionalmente sustituido;
- 20 Cy es cicloalquilenos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilenos de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y
- L² está ausente, es -SO₂-, -NH-, alquilenos C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquilenos C₁-C₄ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilenos de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.
- 25 En algunas modalidades, el enlazador, o un estereoisómero de este, se selecciona de:

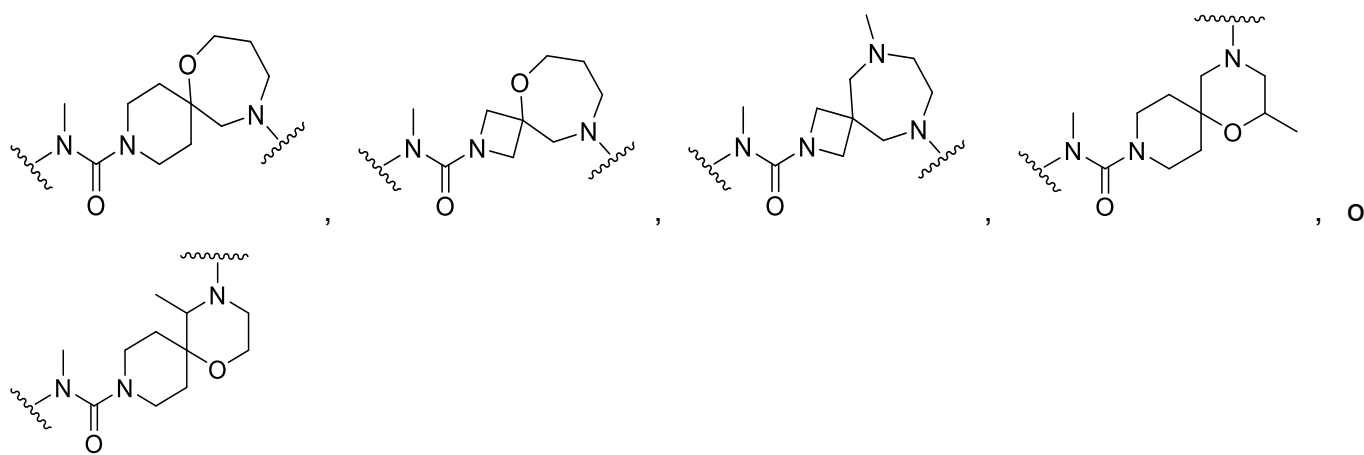


5

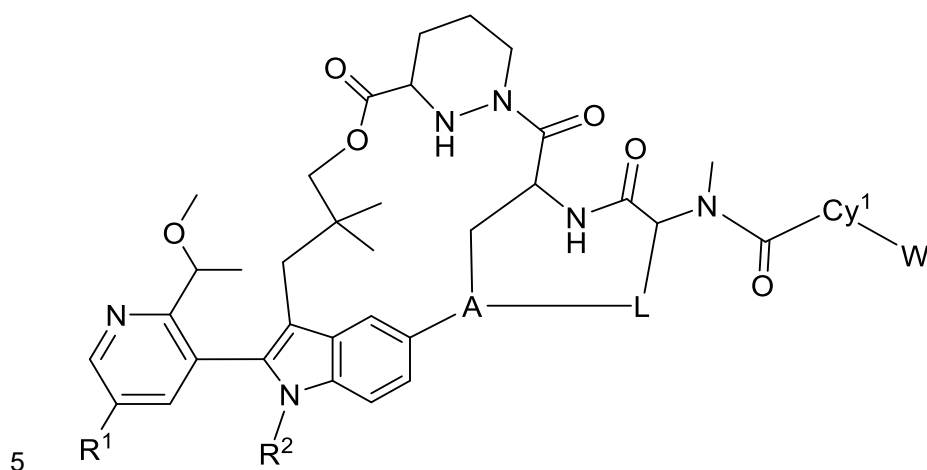


En algunas modalidades, el enlazador, o un estereoisómero de este, se selecciona de:





En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IVa9:



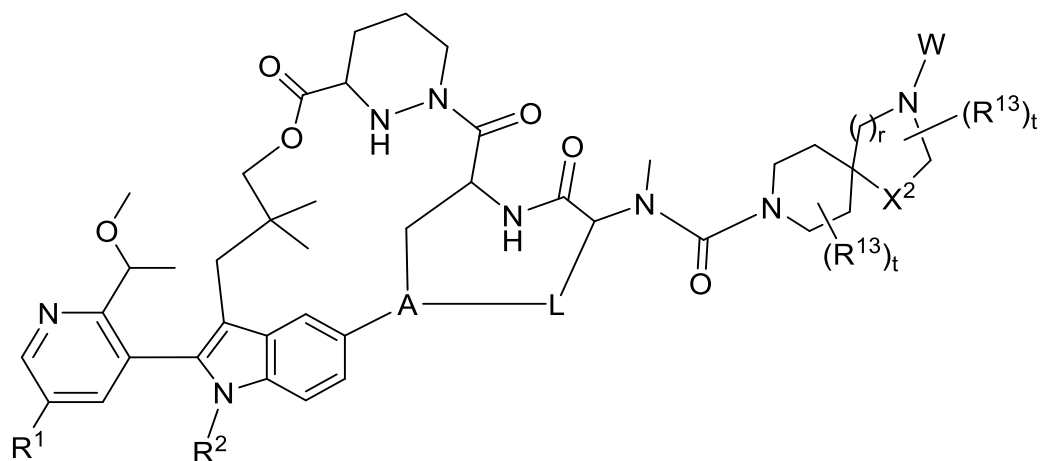
Fórmula IVa9,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde Cy^1 es heterocicloalquileo espirocíclico de 8 a 11 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquileo bicíclico de 7 a 9 miembros opcionalmente sustituido; y

donde W comprende una vinil cetona o una vinil sulfona.

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

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IVa10:



Fórmula IVa10,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X^2 is O, $C(R^{11})_2$, NR^{12} , S o SO_2 ;

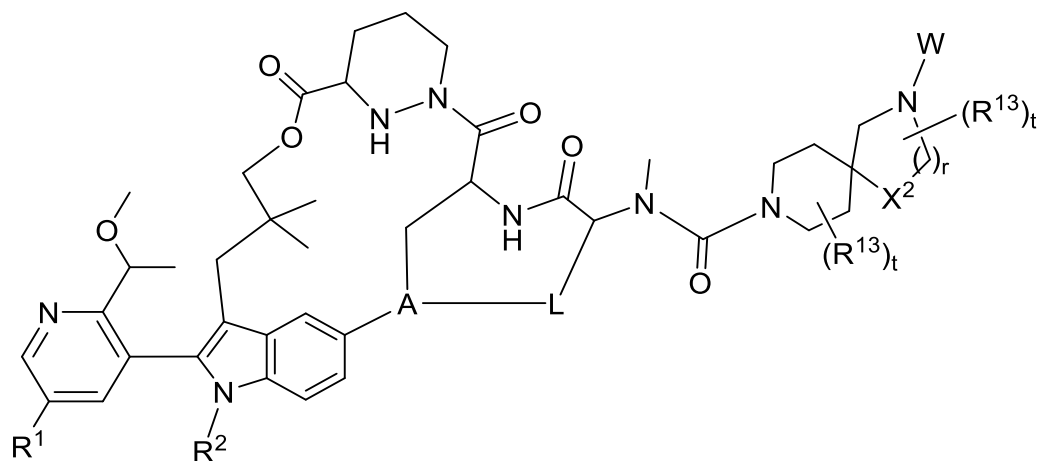
5 r es 1 o 2;

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

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

10 cada R^{13} es, independientemente, $-CH_3$.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IVa11:



Fórmula IVa11,

15 o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X^2 is O, $C(R^{11})_2$, NR^{12} , S o SO_2 ;

r es 1 o 2;

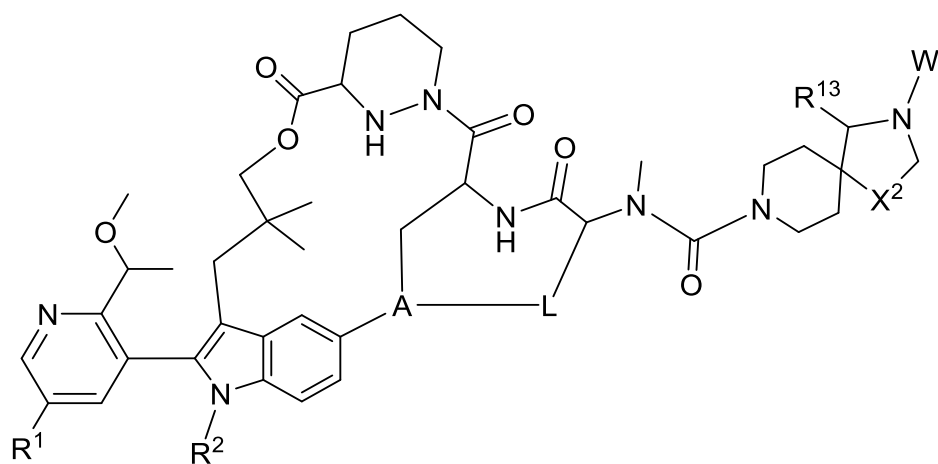
cada t es, independientemente, 0, 1 ó 2;

R^{11} y R^{12} son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_2 - C_4 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros

5 opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 5 miembros opcionalmente sustituido; y

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

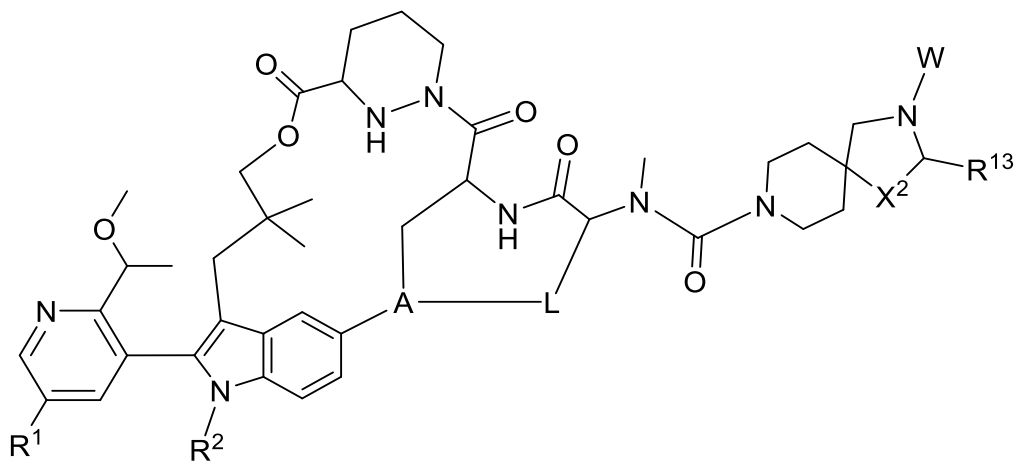
10 En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IVa12:



Fórmula IVa12

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

15 En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IVa13:

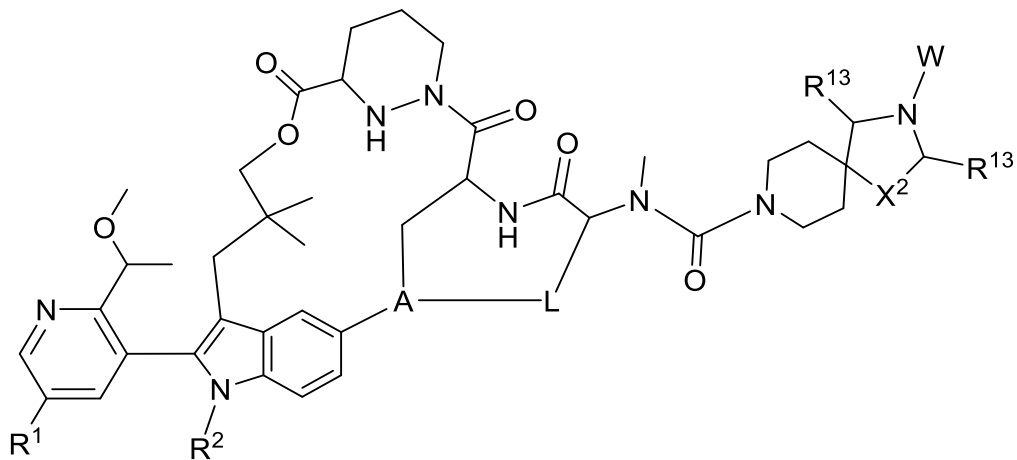


Fórmula IVa13

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

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

5 Fórmula IVa14:



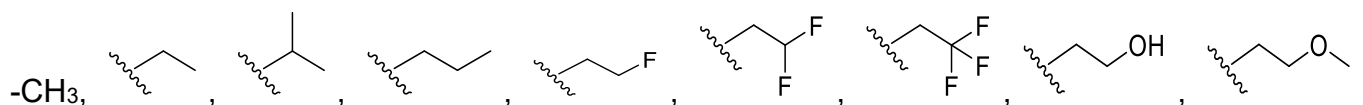
Fórmula IVa14

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, r es 1. En algunas modalidades, r es 2. En algunas modalidades, X^2

10 es O. En algunas modalidades, X^2 es S. En algunas modalidades, X^2 es SO_2 .

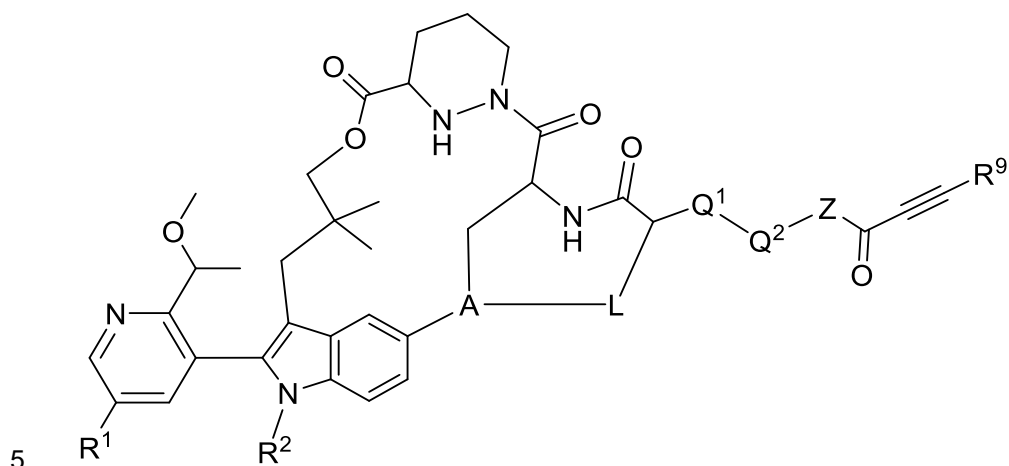
En algunas modalidades, X^2 es NR^{12} . En algunas modalidades, R^{12} se selecciona de, o un estereoisómero de este:





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

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IVa15:



Fórmula IVa15,

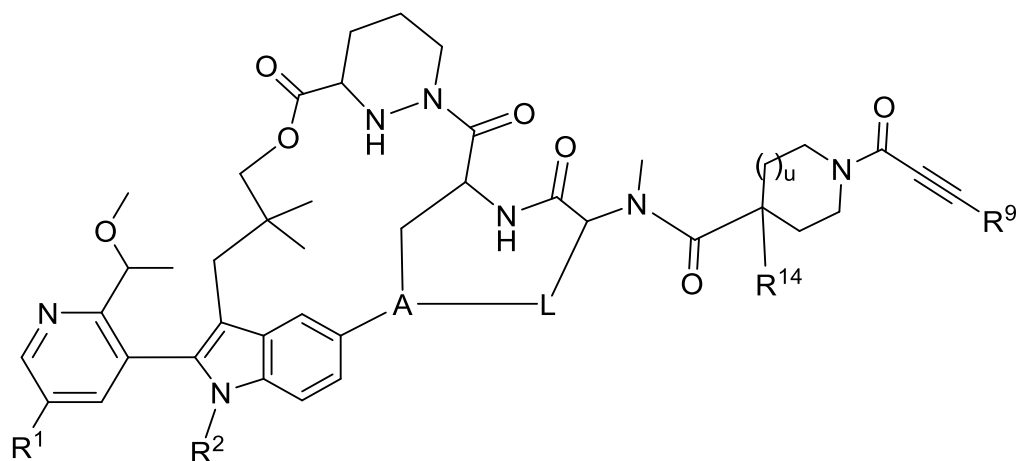
o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde Q^1 es CH_2 , NR^N u O;

Q^2 es CO, NR^N u O; y

10 Z es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; o

donde Q^1 - Q^2 -Z es un heterocicloalquileo espirocíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la
15 Fórmula IVa16:



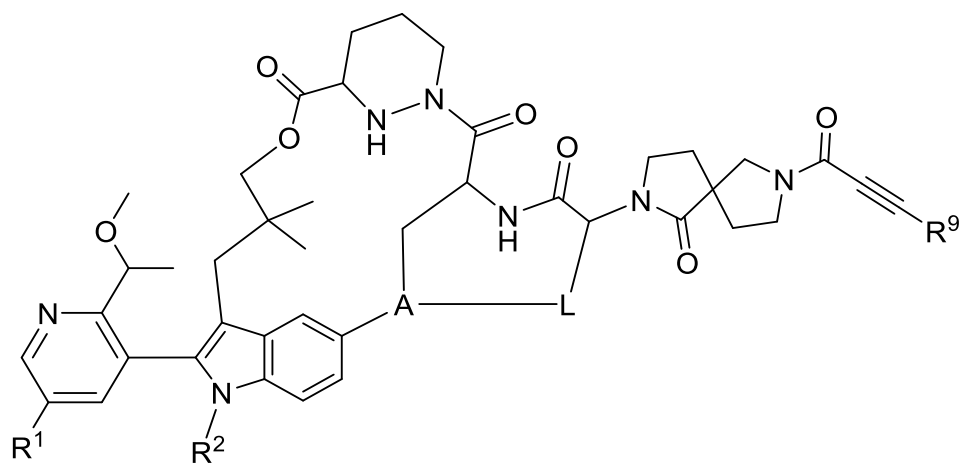
Fórmula IVa16,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹⁴ es fluoro, hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

5 u es 0 o 1.

En algunas modalidades R¹⁴ es fluoro y u es 1. En algunas modalidades R¹⁴ es hidrógeno y u es 0.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IVa17:

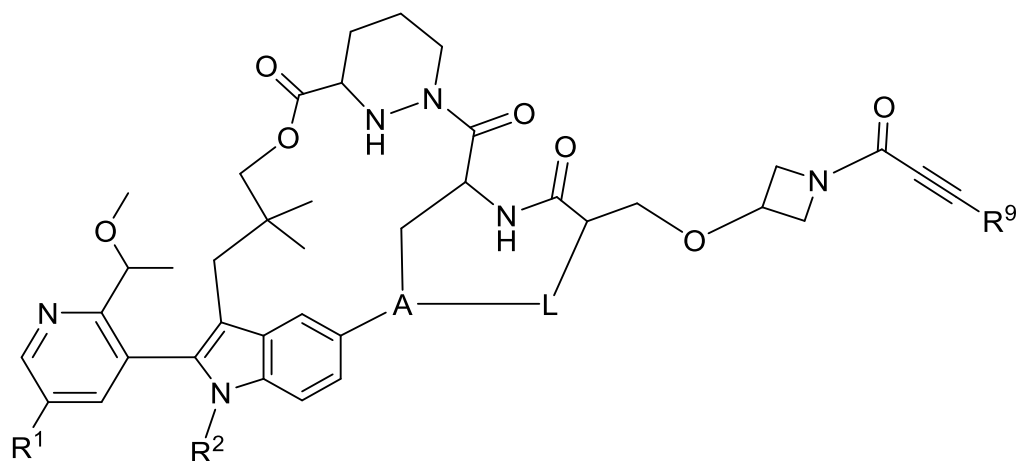


10

Fórmula IVa17

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

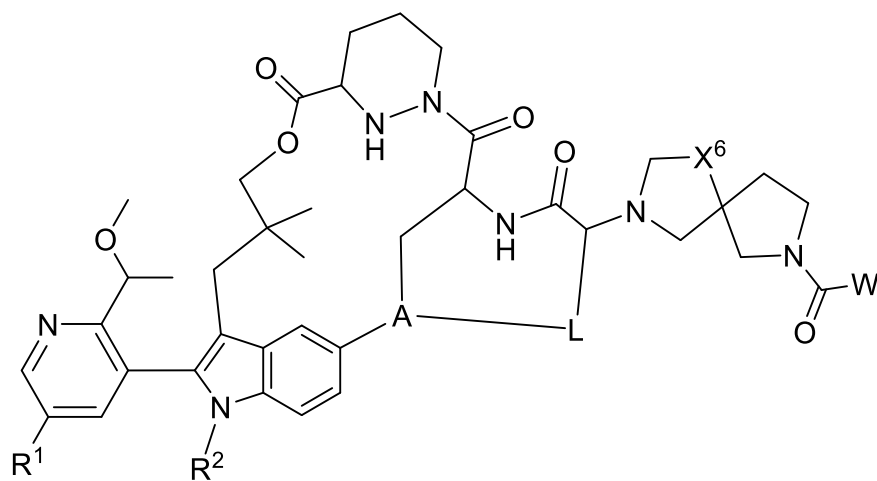
En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula IVa18:



Fórmula IVa18

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto, la descripción comprende un compuesto con la Fórmula estructural VIa-1:



Fórmula VIa-1

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

W es un grupo reticulante que comprende una aziridina, un epóxido, una carbodiimida, una oxazolina, una tiazolina, una cloroetil urea, una cloroetil tiourea, un carbamato de cloroetil, un tiocarbamato de cloroetil, una trifluorometilcetona, un ácido borónico, un éster borónico, un N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), un iso-EEDQ u otro derivado de EEDQ, un

oxazolio o un glical;

X^6 es CH_2 u O ;

m es 1 o 2;

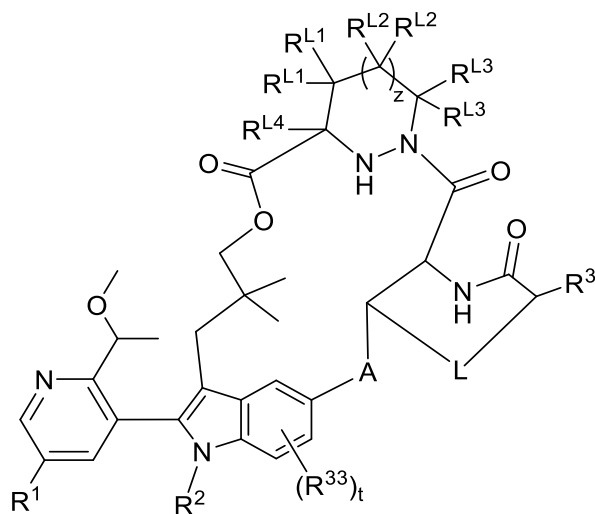
n es 0 o 1;

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

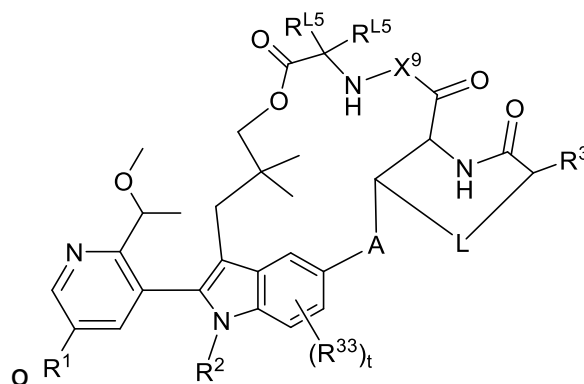
R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula Va

- 10 o la Fórmula Vb:



Fórmula Va



Fórmula Vb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroaralquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

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

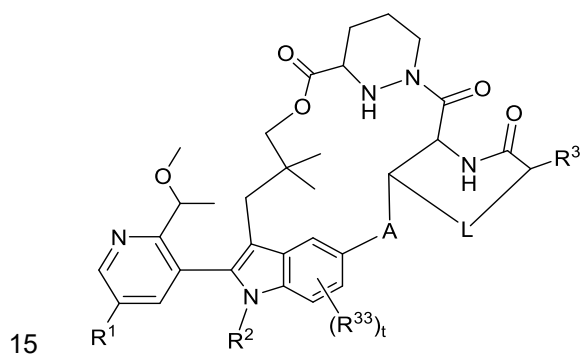
z es 0, 1 o 2;

X^9 es $-NR^{L6}-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;

cada R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} , R^{L4} , R^{L5} y R^{L6} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido o heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; o dos cualesquiera de R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} , R^{L4} , R^{L5} y R^{L6} junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo intermedio para formar un cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 8 miembros.

cada R^{33} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y t es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula Va-1:



Fórmula Va-1

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

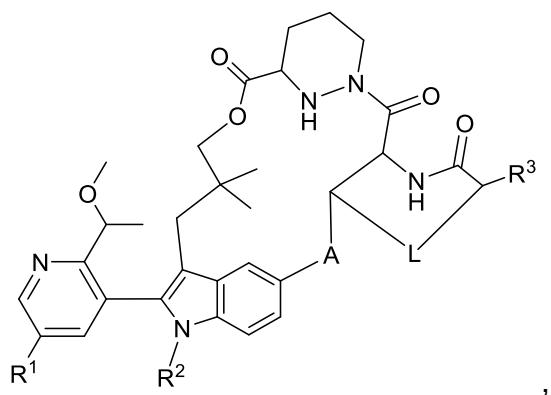
R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroaralquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heteroalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido; cada R^{33} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

5 t es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula Va-2:



Fórmula Va-2

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

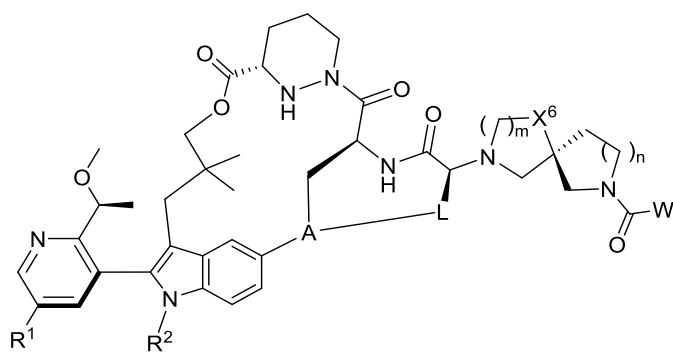
L es un enlazador;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroaralquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

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

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

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la
20 Fórmula V-la:

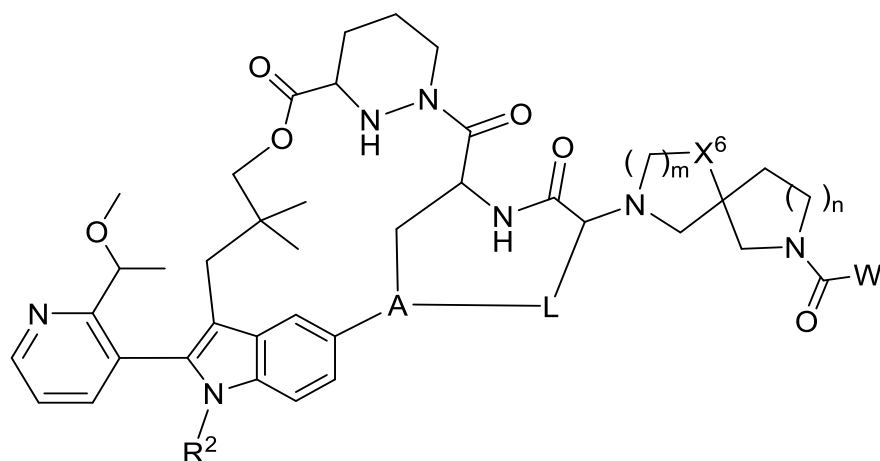


Fórmula V-Ia

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

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

5 Fórmula V-II-1:

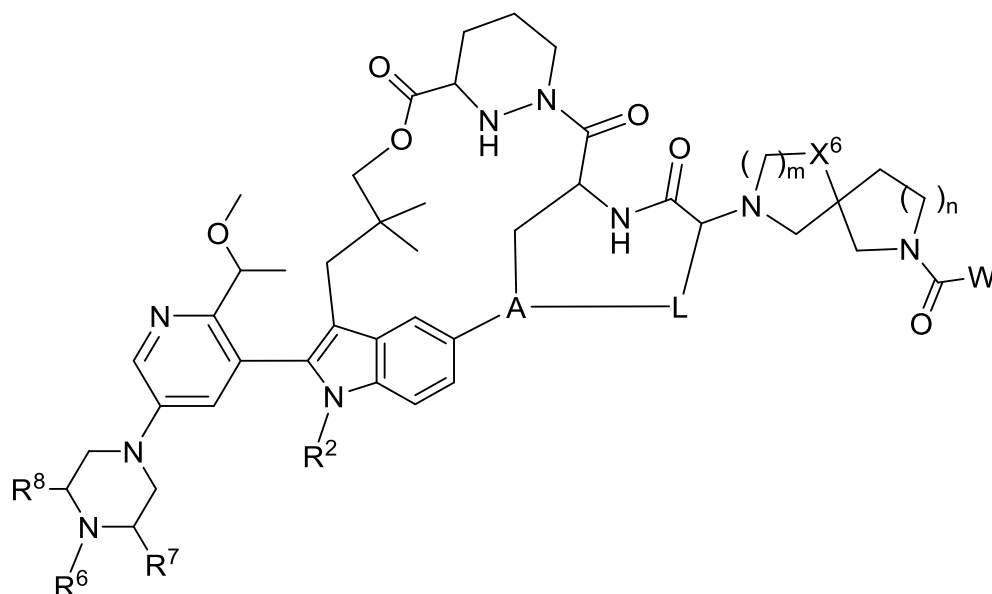


Fórmula V-II-1

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

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

10 Fórmula V-II-2:



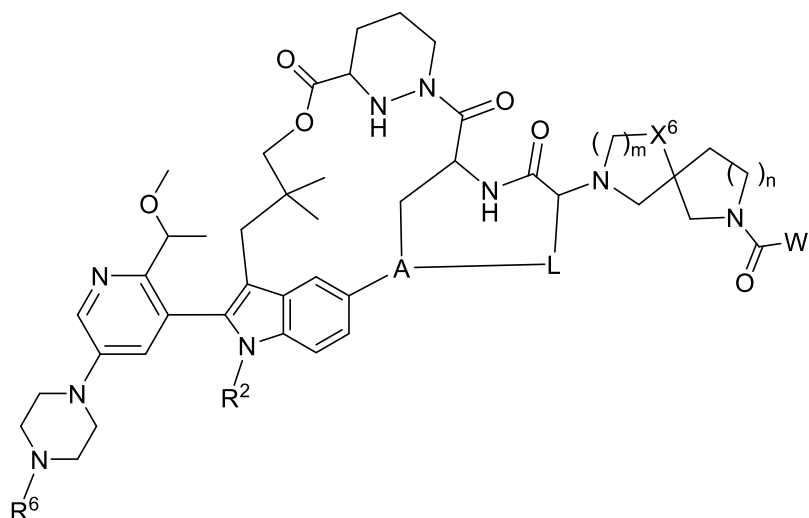
Fórmula V-II-2,

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^6 , R^7 y R^8 cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o

R^6 y R^7 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

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

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula V-II-3:

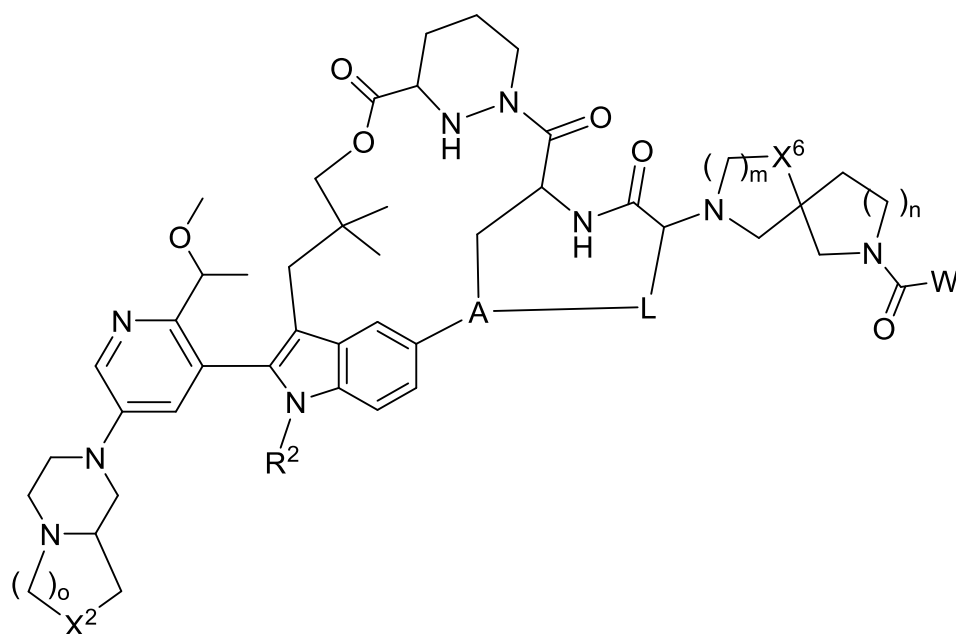


Fórmula V-II-3

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

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

5 Fórmula V-II-4:

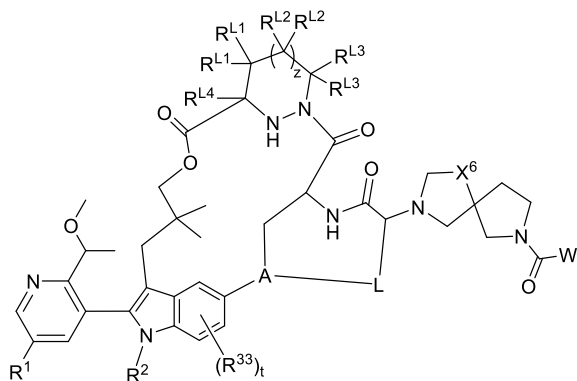


Fórmula V-II-4,

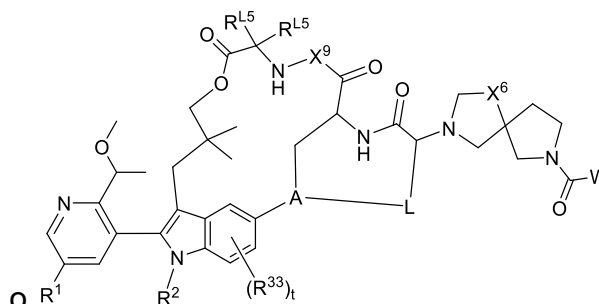
o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este,
donde Q² es CH₂ u O; y

10 o es 1 o 2.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula VIa o la Fórmula VIb:



Fórmula VIa



Fórmula VIb

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

W es un grupo reticulante que comprende una aziridina, un epóxido, una carbodiimida, una oxazolina, una tiazolina, una cloroetil urea, una cloroetil tiourea, un carbamato de cloroetilo, un tiocarbamato de cloroetilo, una trifluorometilcetona, un ácido borónico, un éster borónico, un N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), un iso-EEDQ u otro derivado de EEDQ, un oxazolio o un glicol;

X⁶ es CH₂ u O;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

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

R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

z es 0, 1 o 2;

X⁹ es -NR^{L6}-, -C(O)- o -S(O)₂-;

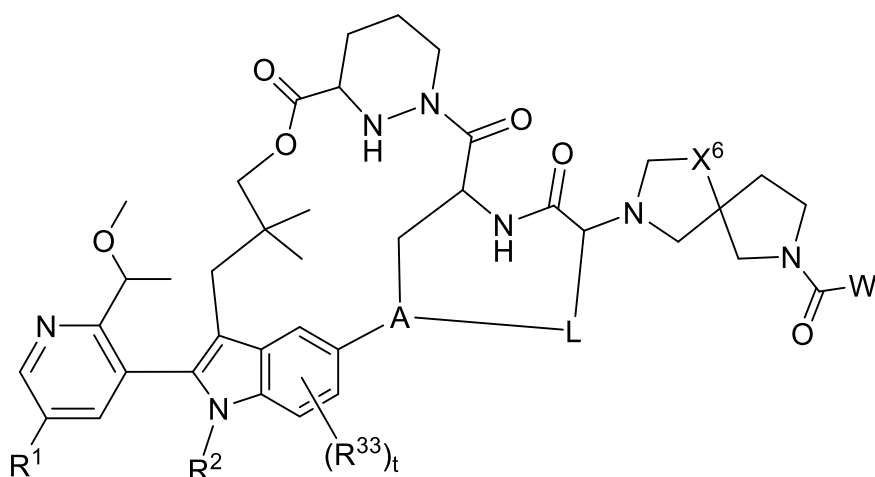
cada R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, R^{L4}, R^{L5} y R^{L6} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; o dos cualesquiera de

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, R^{L4}, R^{L5} y R^{L6} junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo

intermedio para formar un cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 8 miembros.

cada R³³ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y
t es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula VIa-1:



Fórmula VIa-1

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

W es un grupo reticulante que comprende una aziridina, un epóxido, una carbodiimida, una oxazolina, una tiazolina, una cloroetil urea, una cloroetil tiourea, un carbamato de cloroetilo, un tiocarbamato de cloroetilo, una trifluorometilcetona, un ácido borónico, un éster borónico, un N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), un iso-EEDQ u otro derivado de EEDQ, un oxazolio o un glicol;

X⁶ es CH₂ u O;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente

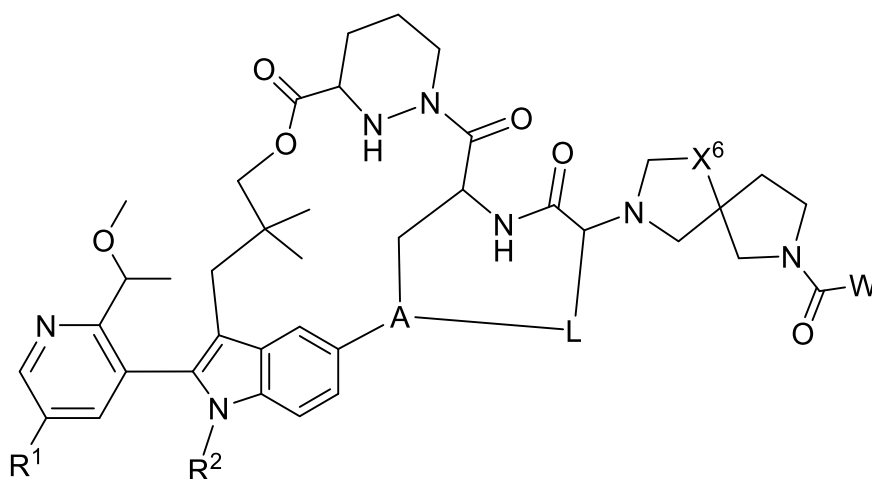
sustituido, alquilino C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

cada R³³ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

t es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula VIa-2:



10 Fórmula VIa-2

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

15 L es un enlazador;

W es un grupo reticulante que comprende una aziridina, un epóxido, una carbodiimida, una oxazolina, una tiazolina, una cloroetil urea, una cloroetil tiourea, un carbamato de cloroetilo, un tiocarbamato de cloroetilo, una trifluorometilcetona, un ácido borónico, un éster borónico, un N-etoxycarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), un iso-EEDQ u otro derivado de EEDQ, un oxazolio o un glicol;

20

X⁶ es CH₂ u O;

m es 1 o 2;

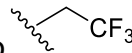
n es 0 o 1;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alqueno C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquino C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

- 5 En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, X^2 es CH_2 . En algunas modalidades, o es 1. En algunas modalidades, o es 2.

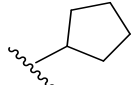
En algunas modalidades de los compuestos de la presente invención, X^6 es O. En algunas modalidades, o es 1. En algunas modalidades, o es 2.

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

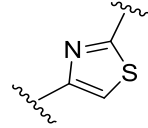
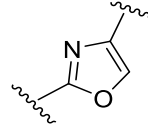
- 10 En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R^3 es alquilo C_1-C_6

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

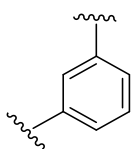
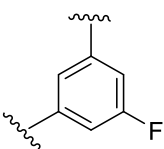
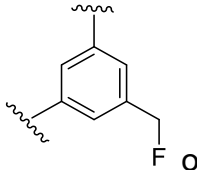
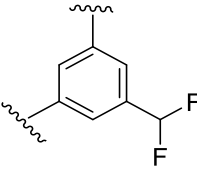
En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R^3 es cicloalquilo de 3 a 6

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

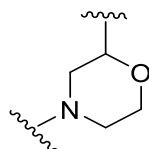
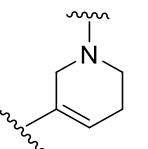
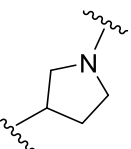
En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, A es heteroarileno de 5 a

- 15 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es:  o .

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

sustituido. En algunas modalidades, A es: , ,  o .

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A se selecciona entre los

- 20 siguientes, o uno de sus estereoisómeros: , , .

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, m es 1. En algunas

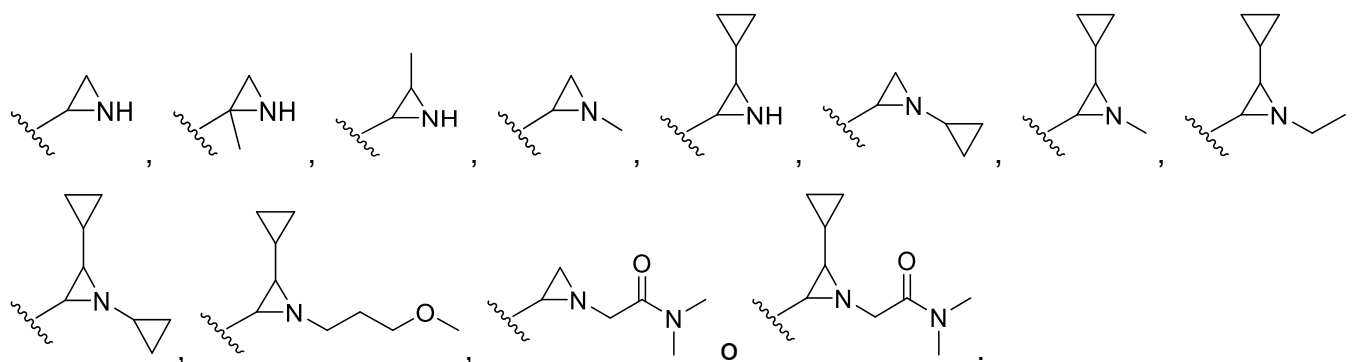
modalidades, n es 1. En algunas modalidades, X^1 es CH_2 . En algunas modalidades, X^6 es O. En algunas modalidades, m es 1, n es 1, y X^6 es CH_2 . En algunas modalidades, m es 1, n es 1 y X^6 es O.

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, m es 2. En algunas modalidades, X^6 es CH_2 . En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, m es 2, X^6 es CH_2 y n es 1. En algunas modalidades, m es 2 y X^6 es O. En algunas modalidades, m es 2, X^6 es O, y n es 1. En algunas modalidades, m es 2, X^6 es O, y n es 0.

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, W comprende una aziridina.

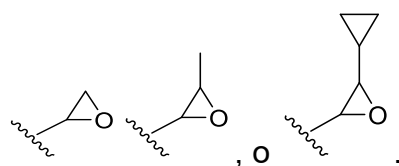
En algunas modalidades, W comprende un resto ciclopropil-aziridinilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, W se selecciona entre los siguientes, o un estereoisómero de estos:



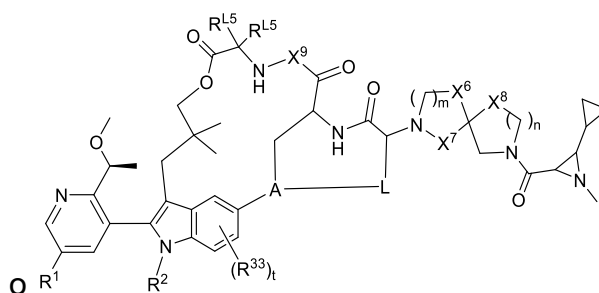
En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, W comprende un epóxido.

En algunas modalidades, W se selecciona entre los siguientes, o un estereoisómero de estos:



En un aspecto, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula VIIa o la Fórmula VIIb:

Fórmula VIId



5

n es 0 o 1;

10

15

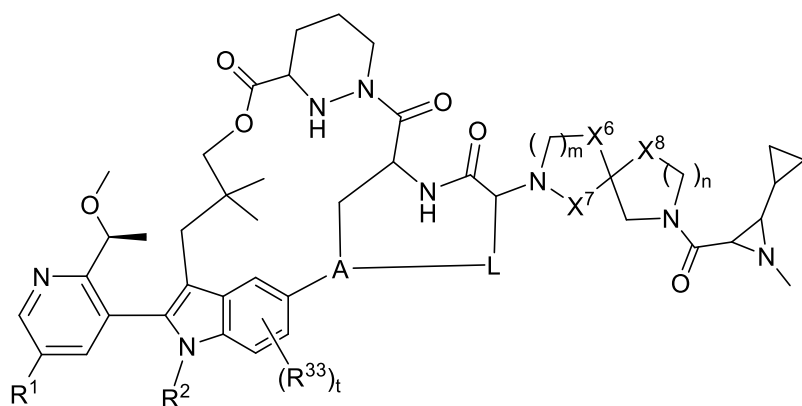
20

25

intermedio para formar un cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 8 miembros.

cada R³³ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y
t es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula VIIa-1:



Fórmula VIIa-1

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

cada uno de X⁶, X⁷ y X⁸ se selecciona independientemente de CH₂, CHF, CF₂, C=O, u O;
m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroaralquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

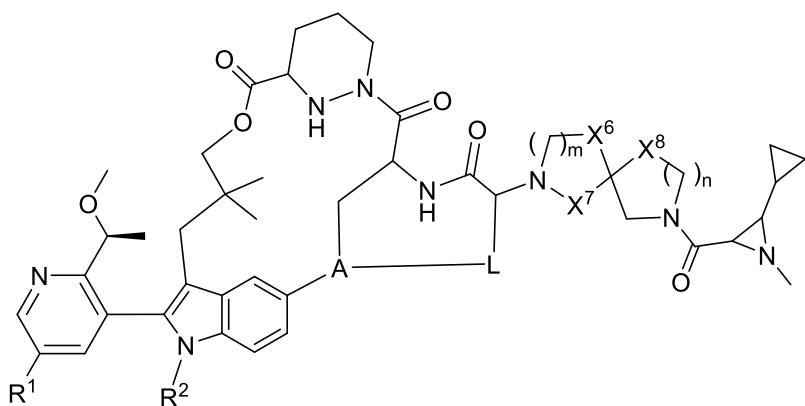
R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

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

y donde cada hidrógeno está independientemente, opcionalmente, isotópicamente enriquecido con deuterio;

cada R^{33} es independientemente halógeno, alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1 - C_3 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y
 t es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, la descripción comprende un compuesto con la Fórmula estructural VIIa-2:



10 Fórmula VIIa-2

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

15 L es un enlazador;

cada uno de X^6 , X^7 y X^8 se selecciona independientemente de CH_2 , CHF , CF_2 , $C=O$, u O ;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

20 R^1 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroaralquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

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

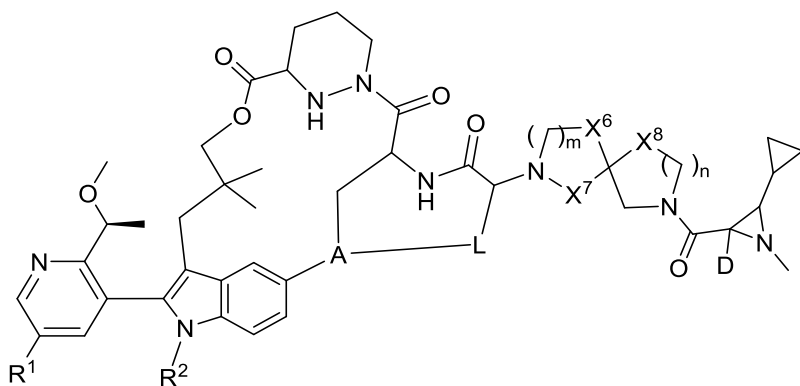
R^3 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente

sustituido,

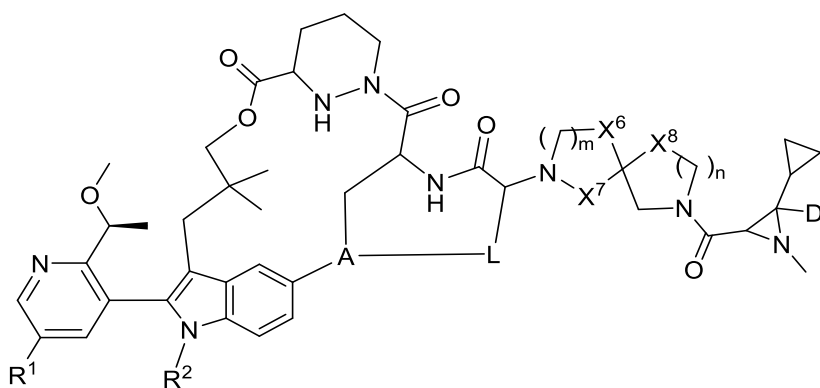
y donde cada hidrógeno está independientemente, opcionalmente, isotópicamente enriquecido con deuterio.

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

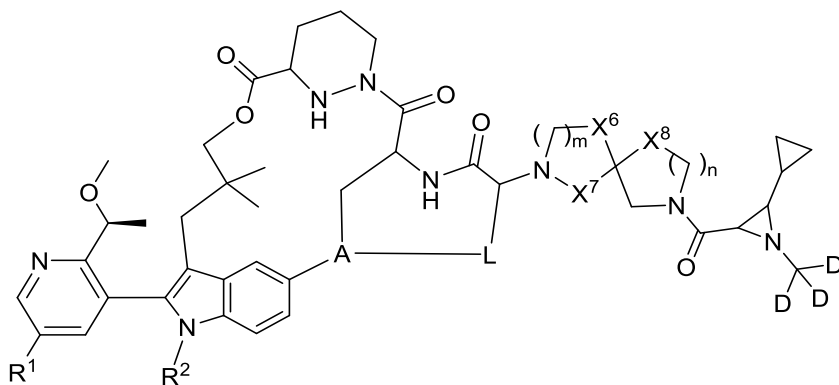
5 Fórmula VI-Ia, Fórmula VI-Ib, Fórmula VI-Ic:



Fórmula VI-Ia,



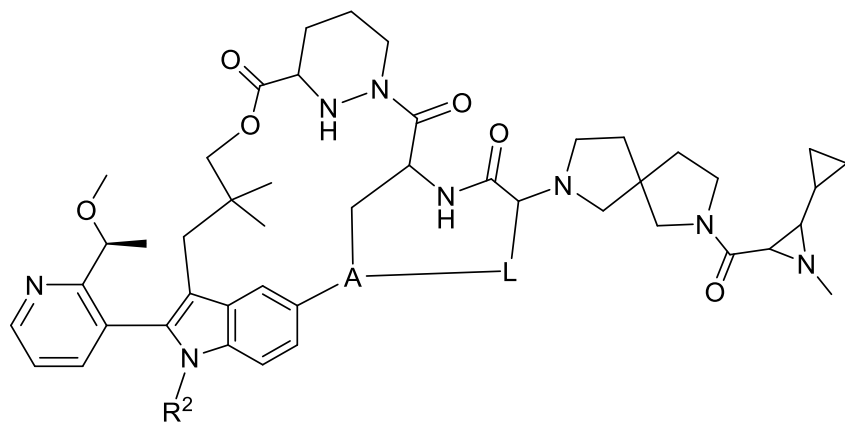
Fórmula VI-Ib,



Fórmula VI-Ic,

10 o sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada D indica un hidrógeno que tiene un factor de enriquecimiento isotópico para deuterio de al menos 5.

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

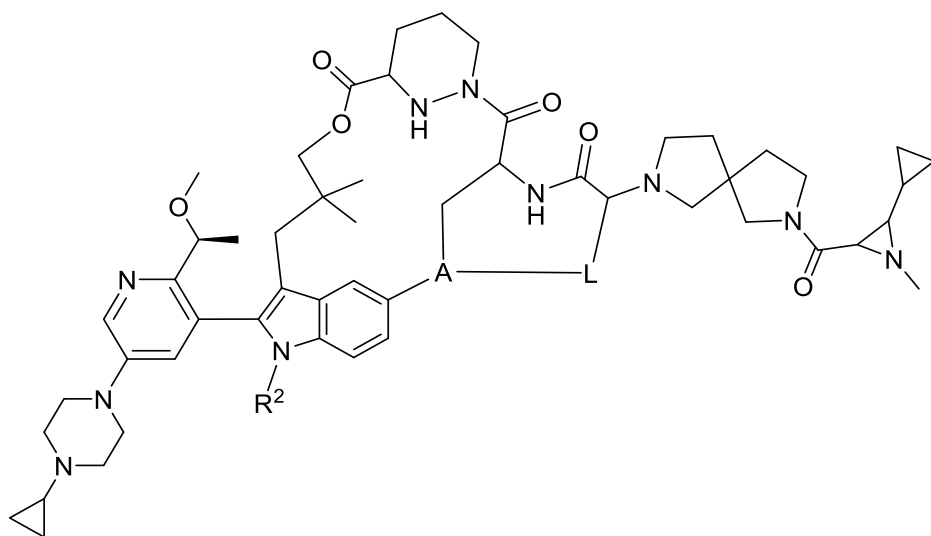


Fórmula VI-II

- 5 o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;
- R^2 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido;y
- 10 R^3 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,
- y donde cada hidrógeno está independientemente, opcionalmente, isotópicamente enriquecido con deuterio.

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

15 Fórmula VI-V:



Fórmula VI-V

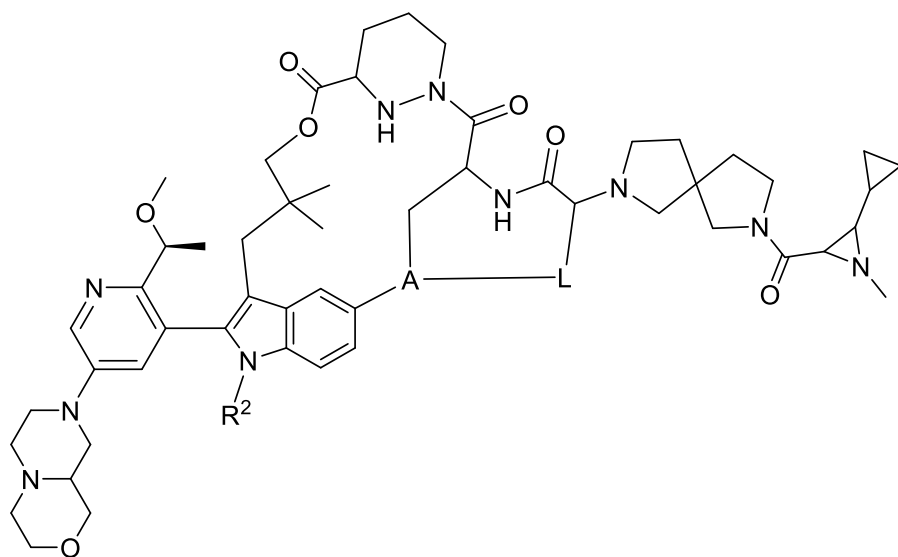
o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

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

y donde cada hidrógeno está independientemente, opcionalmente, isotópicamente enriquecido con deuterio.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula VI-VI:



Fórmula VI-VI

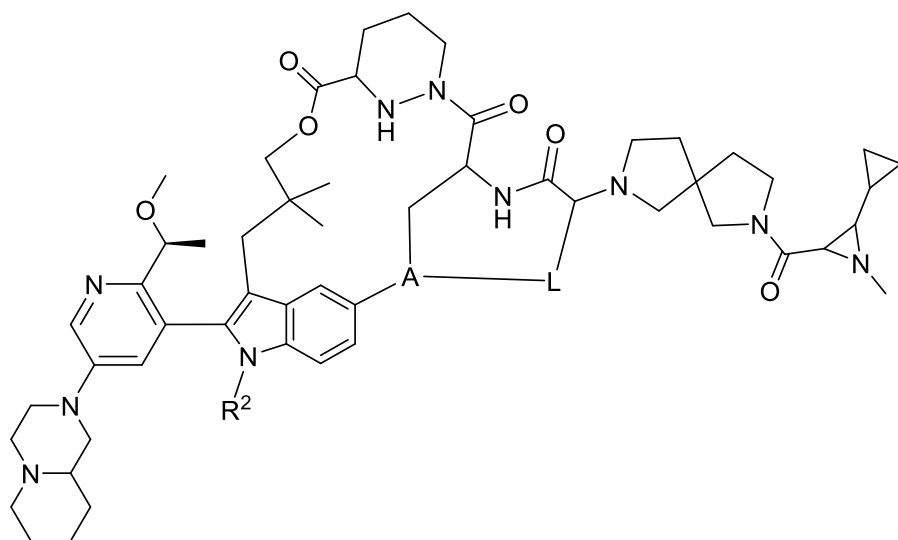
o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

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

y donde cada hidrógeno está independientemente, opcionalmente, isotópicamente enriquecido con deuterio.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula VI-VII:



Fórmula VI-VII

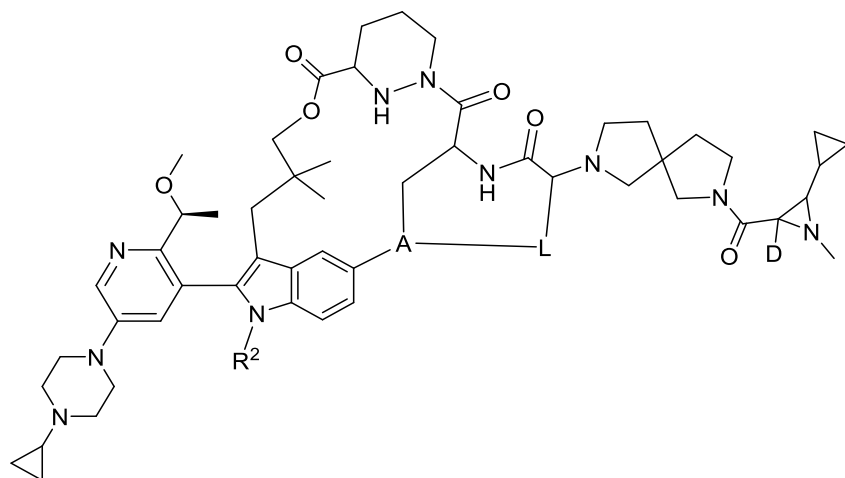
o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;y

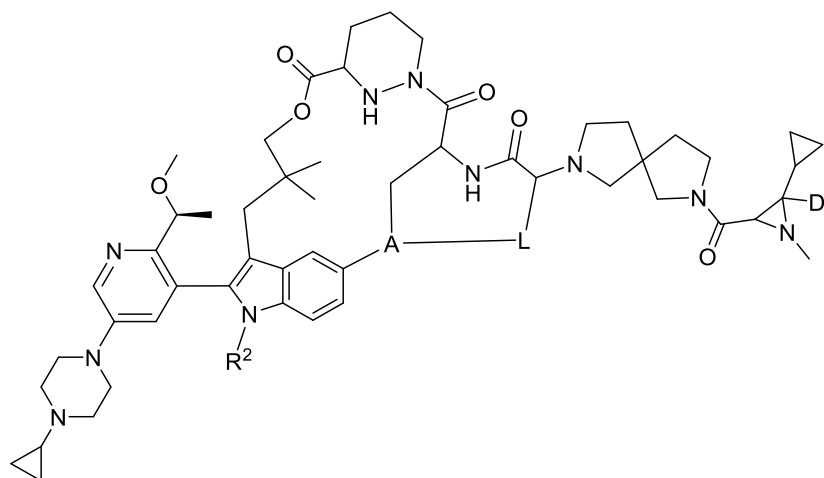
R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

y donde cada hidrógeno está independientemente, opcionalmente, isotópicamente enriquecido con deuterio.

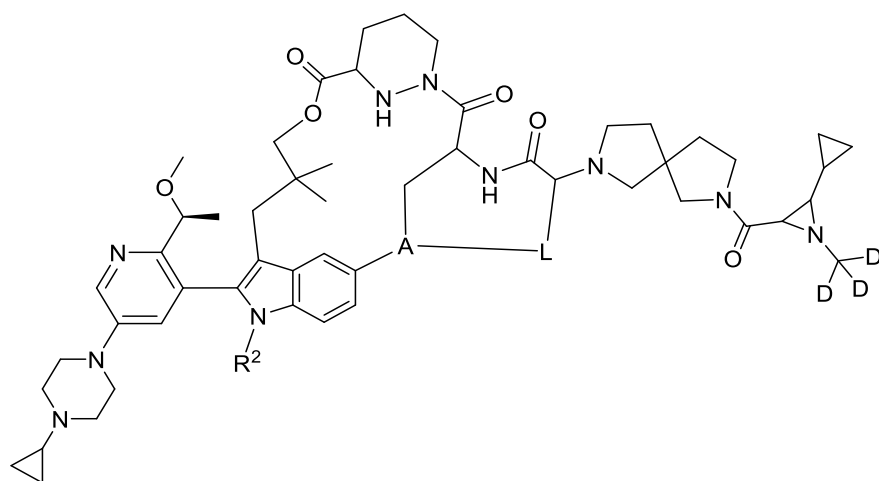
En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula VI-Va, Fórmula VI-Vb, Fórmula VI-Vc:



Fórmula VI-Va,



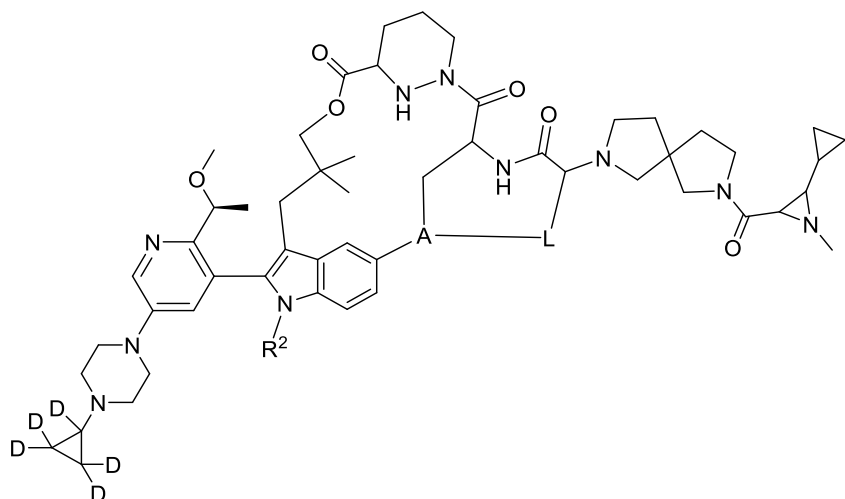
Fórmula VI-Vb,



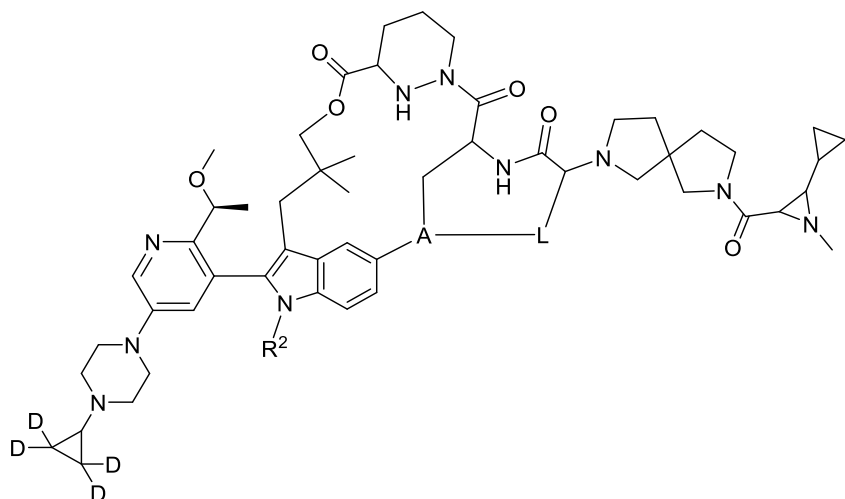
Fórmula VI-Vc,

o sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada D indica un hidrógeno que tiene un factor de enriquecimiento isotópico para deuterio de al menos 5.

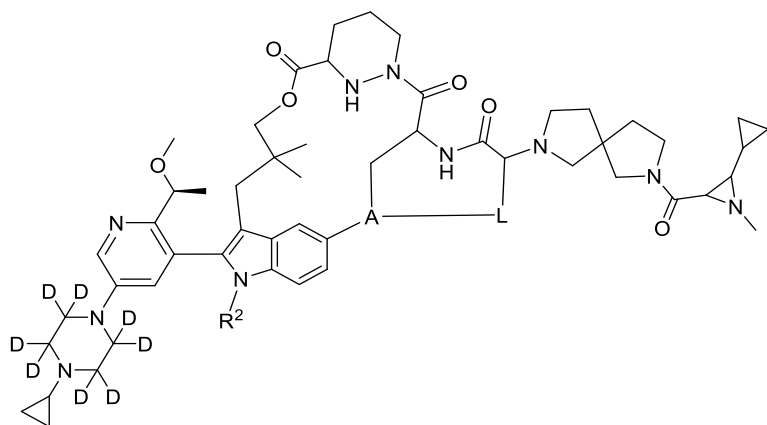
En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula VI-Vd, Fórmula VI-Ve, Fórmula VI-Vf:



Fórmula VI-Vd,



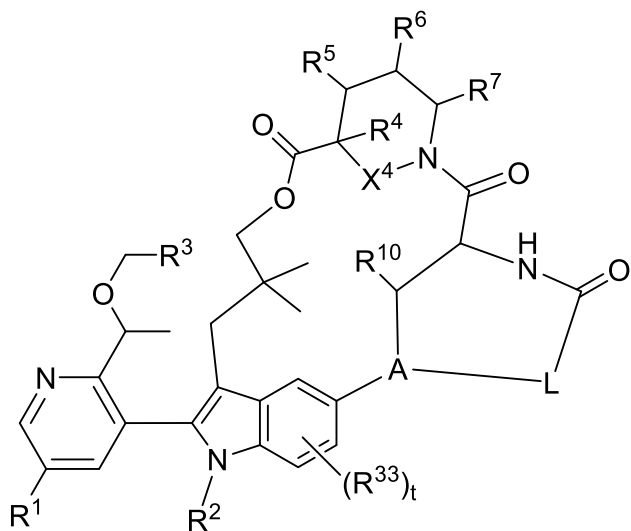
Fórmula VI-Ve,



Fórmula VI-Vf,

o sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde
 5 cada D indica un hidrógeno que tiene un factor de enriquecimiento isotópico para deuterio de al
 menos 5.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula XI:



Fórmula XI

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde A es cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquileno C₂-C₄ opcionalmente sustituido o alquenileno C₂-C₄ opcionalmente sustituido;

W es heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

10 X⁴ es CH₂ o NH;

R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

15 R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroaralquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y R³ es hidrógeno;

o R² y R³ se combinan junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 8 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

cada R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es hidrógeno; o R^4 y R^6 son hidrógeno y R^5 y R^7 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de cuatro miembros opcionalmente sustituido; o R^5 y R^7 son hidrógeno y R^4 y R^6 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de cuatro miembros opcionalmente sustituido;

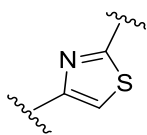
5 R^{10} es $-OR^{11}$ o $-NR^{12}R^{13}$;

cada R^{11} , R^{12} y R^{13} es independientemente alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, o R^{12} y R^{13} se combina para formar un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

10 cada R^{33} es independientemente halógeno, alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1 - C_3 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y
t es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, A es tiazol-diilo opcionalmente sustituido, oxazol-diilo opcionalmente sustituido, morfolin-diilo opcionalmente sustituido, pirrolidin-diilo opcionalmente sustituido,
15 piperidin-diilo opcionalmente sustituido o fenileno opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es tiazol-diilo opcionalmente sustituido o morfolin-diilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, A es heteroarileno de 5 a

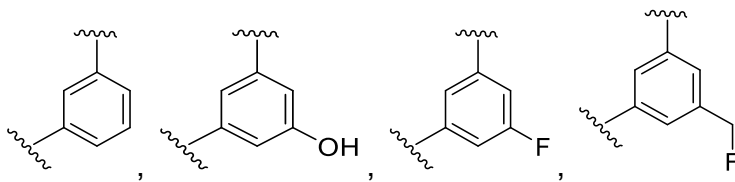
10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es:



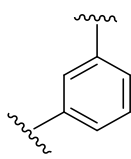
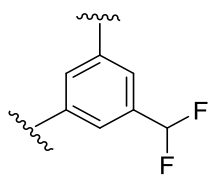
En algunas modalidades, A es .

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

sustituido. En algunas modalidades, A es:

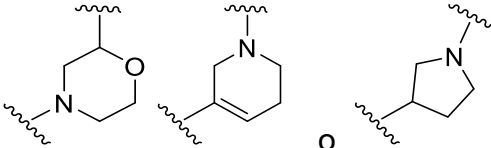


o . En algunas modalidades, A es .



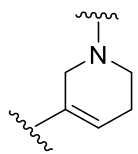
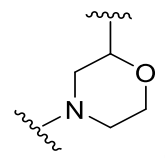
En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, A es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es heterocicloalquileo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A se selecciona entre los

siguientes, o uno de sus estereoisómeros:



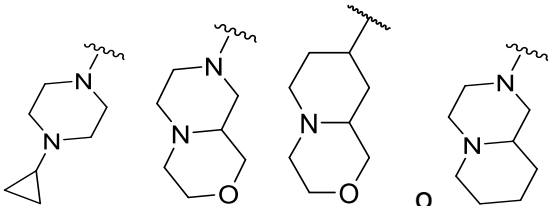
, o . En algunas

5 modalidades, A se selecciona entre los siguientes, o uno de sus estereoisómeros:



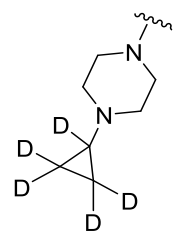
En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R¹ es hidrógeno, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R¹ es hidrógeno, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R¹ es heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la presente

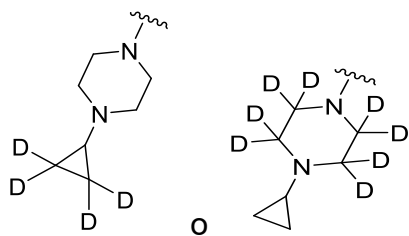
invención, R¹ es:



, , , o .

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R¹ es:





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

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

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

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

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

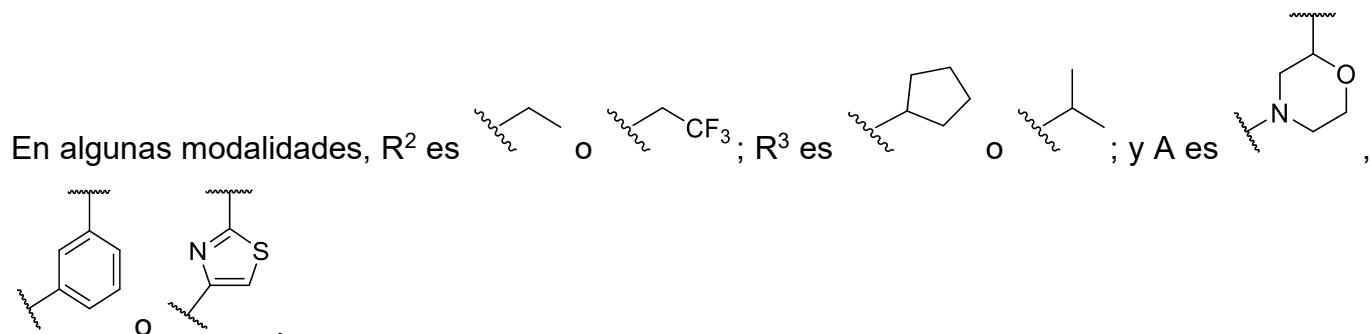
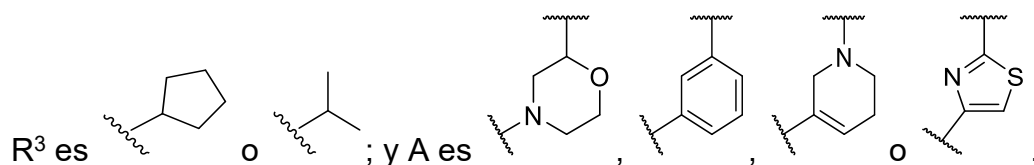
10 sustituido. En algunas modalidades, R^3 es: . En algunas modalidades, R^3 es:

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

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, R^3 es cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es: . En

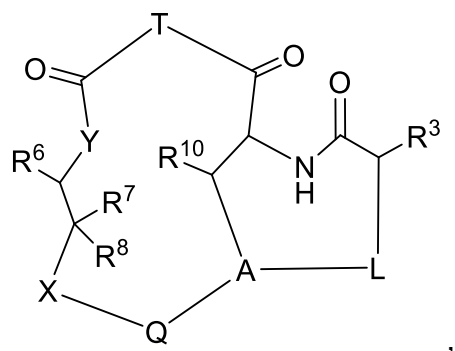
15 algunas modalidades, R^3 es: .

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



En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, m es 1. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, X^1 es CH_2 . En algunas modalidades, X^2 es CH_2 . En algunas modalidades, X^3 es CH_2 . En algunas modalidades, m es 1, n es 1, y cada X^1 , X^2 y X^3 es CH_2 .

En un aspecto, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula Ic:



10 Fórmula Ic

o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde

Q es un arileno bicíclico de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido, un heteroarileno bicíclico de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclileno bicíclico de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido, donde un primer anillo en Q está unido a X, y un segundo anillo en Q está unido a A;

X es un enlace; un alquileo $\text{C}_1\text{-C}_3$ de cadena lineal opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$ y $-\text{O-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$; $-\text{O}-$; $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$; $^*-\text{CH}_2\text{-O}-$; $^*-\text{CH}_2\text{-S}(\text{O})_{0-2}-$; $^*-\text{O-CH}_2-$; o $^*-\text{CH}_2\text{-S}(\text{O})_{0-2}-$, donde “*” representa una

parte de X unido a $-C(R^7)(R^8)-$;

Y es $-O-$, $-NH-$ o $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)-$;

A es alquileo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, heteroalquileo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, o alquenileo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

T es un segundo enlazador;

10 R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, arilo C_6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o heteroalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

15 R^7 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

R^8 es hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-CN$, $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3 \text{ opcionalmente sustituido})$, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o

R^7 y R^8 juntos forman $=CH_2$, un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un heterociclilo saturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o

R^8 y un átomo de anillo en Q, el átomo de carbono al que está unido R^7 , y X para formar un heterociclilo saturado o insaturado de 4 a 9 miembros que está fusionado a Q;

25 R^6 es hidrógeno o $-CH_3$;

cada R^5 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o haloalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

p es 0, 1, 2 o 3;

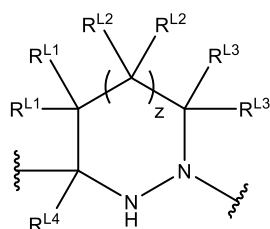
z es 0, 1 o 2;

30 X^9 es $-NR^{L6}-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$; y

cada R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} , R^{L4} , R^{L5} y R^{L6} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo,

alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; o dos cualesquiera de R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, R^{L5} y R^{L6} junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo intermedio para formar un cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 8 miembros.

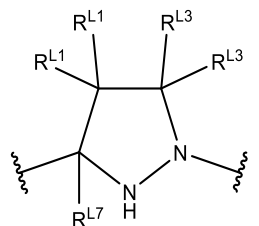
En algunas modalidades de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, T tiene la estructura de la Fórmula XV:



Fórmula XV

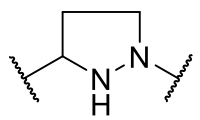
En algunas modalidades de la Fórmula XV, z es 0.

En algunas modalidades de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, T tiene la estructura de la Fórmula XVa:



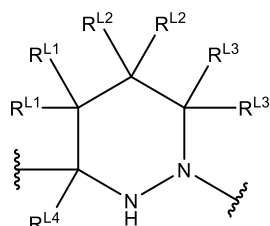
Fórmula XVa

En algunas modalidades, T tiene la siguiente estructura de



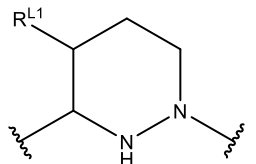
En algunas modalidades de la Fórmula XV, z es 1.

En algunas modalidades de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, T tiene la estructura de la Fórmula XVb:



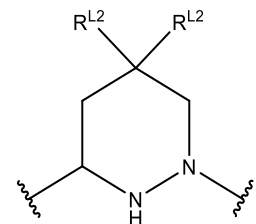
Fórmula XVb

En algunas modalidades de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, T tiene la estructura de la Fórmula XVc:



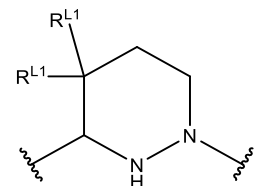
5 Fórmula XVc

En algunas modalidades de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, T tiene la estructura de la Fórmula XVd:



Fórmula XVd

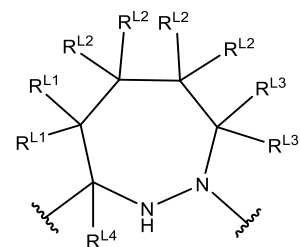
- 10 En algunas modalidades de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, T tiene la estructura de la Fórmula XVe:



Fórmula XVe

En algunas modalidades de la Fórmula XV, z es 2.

- 15 En algunas modalidades de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, T tiene la estructura de la Fórmula XVf:



Fórmula XVf

En algunas modalidades, donde R^{L1} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{L1} es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{L1} es metilo, etilo o trifluorometilo. En algunas modalidades, R^{L1} es heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{L1} es metoxi o etoxi. En algunas modalidades, R^{L1} es alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{L1} es etinilo.

En algunas modalidades, R^{L2} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{L2} es halógeno. En algunas modalidades, R^{L2} es fluoro.

En algunas modalidades, R^{L3} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{L3} es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{L3} es metilo.

En algunas modalidades, R^{L4} es hidrógeno.

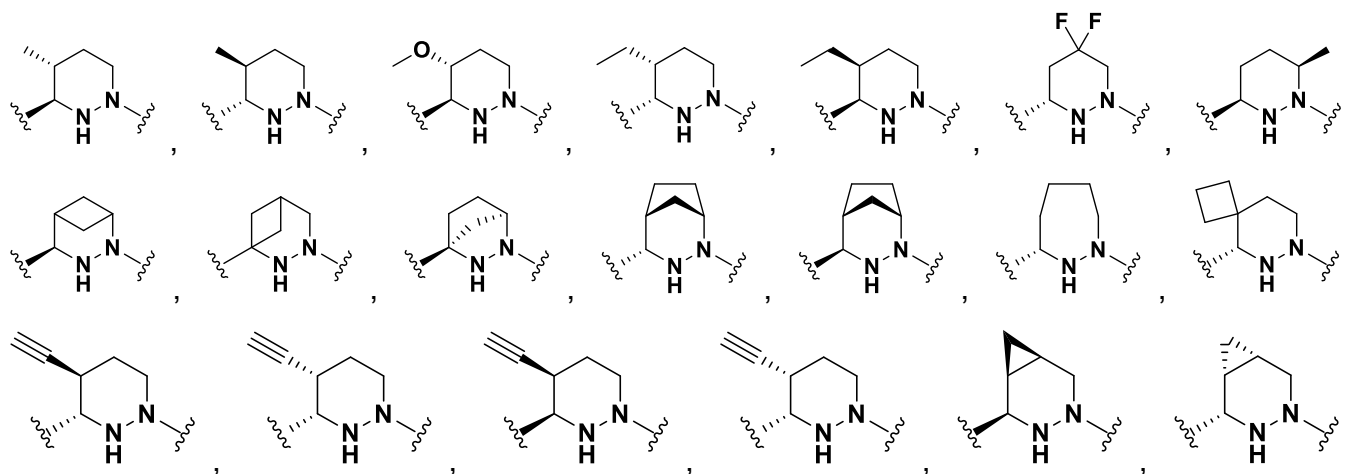
En algunas modalidades, R^{L1} y R^{L4} se combinan para formar cicloalquilo C₄ opcionalmente sustituido.

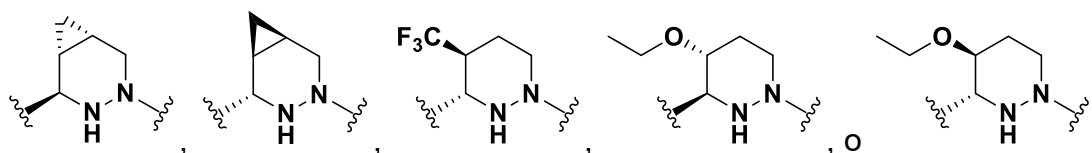
En algunas modalidades, R^{L1} y R^{L3} se combinan para formar cicloalquilo C₄ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{L1} y R^{L3} se combinan para formar cicloalquilo C₅ opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, dos R^{L1} se combinan para formar cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido.

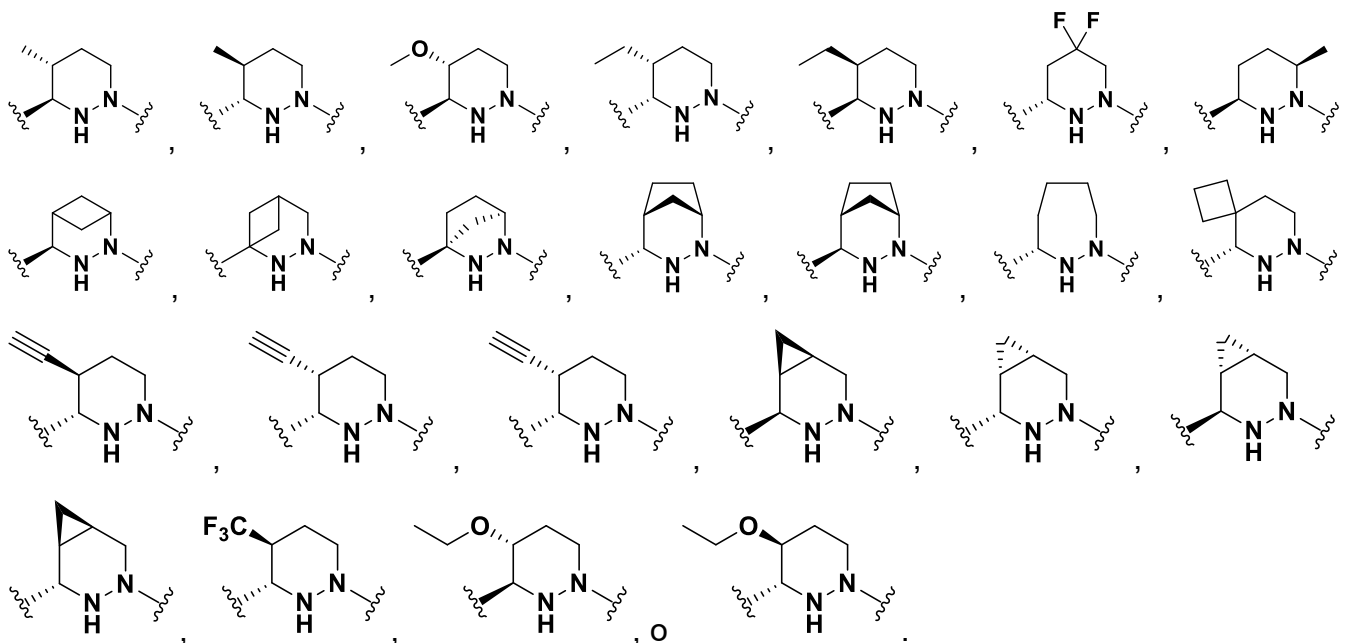
En algunas modalidades, R^{L1} y R^{L2} se combinan para formar cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, T es:



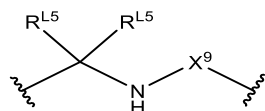


En algunas modalidades, T es:



5

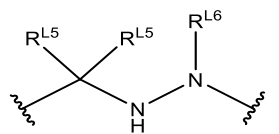
En algunas modalidades de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, T tiene la estructura de la Fórmula XVI:



10 Fórmula XVI

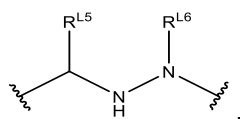
En algunas modalidades, X⁹ es -NR^{L6}-.

En algunas modalidades de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, T tiene la estructura de la Fórmula XVIa:



15 Fórmula XVIa

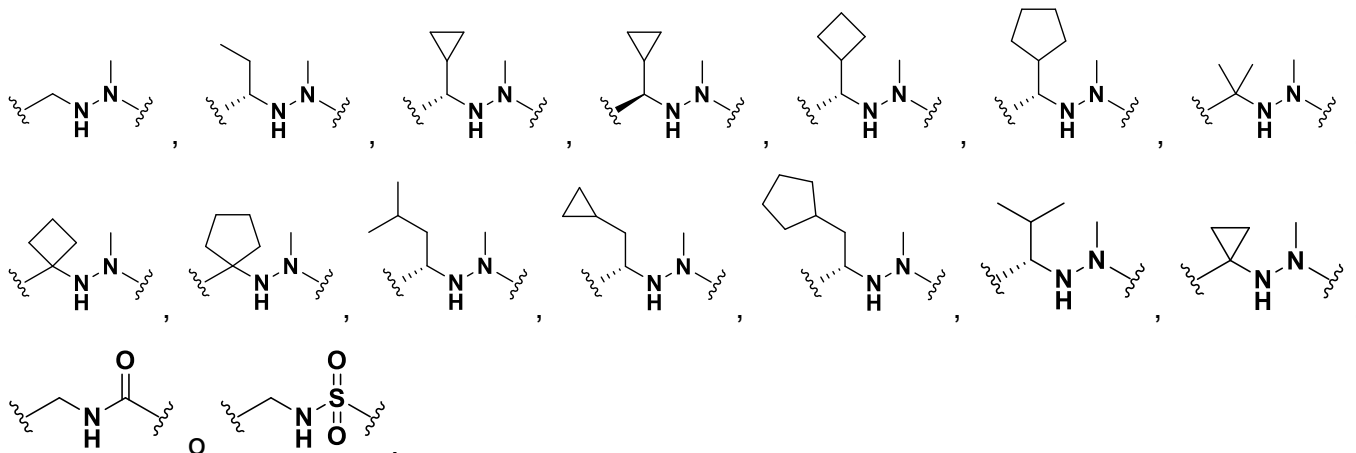
En algunas modalidades de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, T tiene la estructura de la Fórmula XVIb:



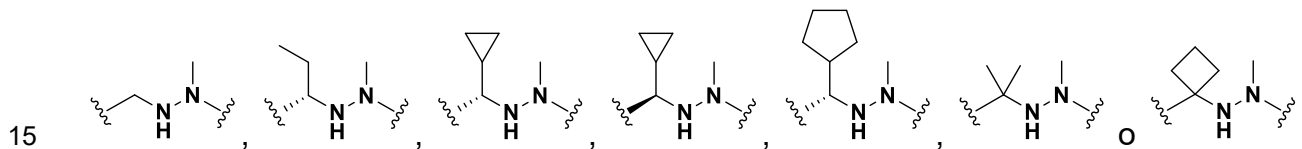
Fórmula XVIb

En algunas modalidades, R^{L6} es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{L6} es metilo.

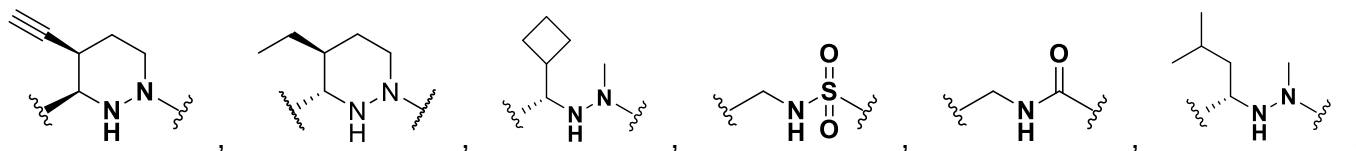
- 5 En algunas modalidades, X^9 es $-C(O)-$. En algunas modalidades, X^9 es $-S(O)_2-$.
- En algunas modalidades, R^{L5} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{L5} es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{L5} es cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, dos R^{L5} se combinan para formar cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido.
- 10 En algunas modalidades de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, T es:

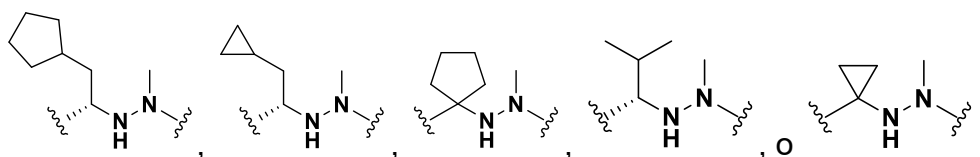


En algunas modalidades de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, T es:

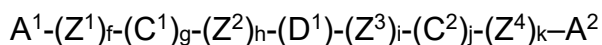


En algunas modalidades de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, T no tiene la estructura de:





En algunas modalidades, L tiene la estructura de la Fórmula XIII:



Fórmula XIII

- 5 donde A^1 es un enlace entre el enlazador y el resto del macrociclo; A^2 es un enlace entre A y el enlazador; cada uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 es independientemente alquileo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, heteroaralquileo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquenileno C_1-C_2 opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, O, NR^N o es un grupo reticulante que comprende una
- 10 vinil cetona, una inona, una vinil sulfona, una carbodiimida, una oxazolina, una tiazolina, una cloroetil urea, una cloroetil tiourea, un carbamato de cloroetilo, un tiocarbamato de cloroetilo, una aziridina, una trifluorometilcetona, un ácido borónico, un éster borónico, un *N*-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), un iso-EEDQ u otro derivado de EEDQ, un epóxido, un oxazolio o un glicol; R^N es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido o arileno de 6
- 15 miembros opcionalmente sustituido; cada uno de C^1 y C^2 es independientemente carbonilo u O; cada uno de f, g, h, i, j, y k son independientemente 0 o 1; y D^1 es alquileo C_1-C_2 opcionalmente sustituido, alquenileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 8 miembros, cicloalquileo de 3 a 8 miembros, o heteroarquileo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido,
- 20 o heteroarileno de 5 a 10 miembros, o un enlace químico que une $A^1-(Z^1)_f-(C^1)_g-(Z^2)_h-$ a $-(Z^3)_i-(C^2)_j-(Z^4)_k-A^2$.

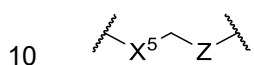
- En algunas modalidades de los enlazadores con la Fórmula XIII, f es 0. En algunas modalidades, f es 1. En algunas modalidades, g es 0. En algunas modalidades, g es 1. En algunas modalidades, h es 0. En algunas modalidades, h es 1. En algunas modalidades, i es 0. En
- 25 algunas modalidades, j es 1. En algunas modalidades, k es 0. En algunas modalidades, k es 1. En algunas modalidades de los enlazadores con la Fórmula XIII, Z^1 es NR^N . En algunas modalidades, R^N es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^N es metilo.

En algunas modalidades de los enlazadores con la Fórmula XIII, C^1 es carbonilo.

En algunas modalidades de los enlazadores con la Fórmula XIII, D¹ es cicloalquileo de 3 a 8 miembros. En algunas modalidades, D¹ es alquileo C₁-C₂ opcionalmente sustituido, alquenileo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinileo C₂-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquileo C₁-C₃ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, D¹ es heterocicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades de enlaces de la Fórmula XIII, Z⁴ es O. En algunas modalidades, Z⁴ es alquileo C₁-C₃ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Z³ es alquileo C₁-C₃ opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, L tiene la estructura de la Fórmula VIII:



Fórmula VIII

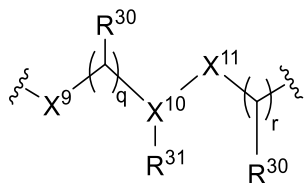
donde X⁵ es O o CH₂ y está unido al anillo A; y

Z es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

15 En algunas modalidades de los enlazadores con la Fórmula VIII, X⁵ es O.

En algunas modalidades de los enlazadores con la Fórmula VIII, Z es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Z es heterocicloalquileo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Z es pirrolidin-diilo opcionalmente sustituido.

20 En algunas modalidades, L tiene la estructura de la Fórmula VIIIa:



Fórmula VIIIa

donde X⁹ es NR, O o CH₂ y está unido al anillo A;

X¹⁰ es CH o N;

25 X¹¹ es NR'', O, C(O), C(O)N(R''')₂ o CH₂;

R'' es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, C(O)R''', C(O)OR''', C(O)N(R''')₂, S(O)R''', S(O)₂R''' o S(O)₂N(R''')₂;

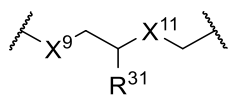
cada R''' es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R³⁰ y R³² son independientemente arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

- 5 R³¹ es hidrógeno, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

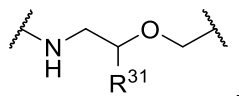
q y r son independientemente 0, 1, 2 o 3.

- 10 En algunas modalidades, L tiene la estructura de la Fórmula VIIIb:



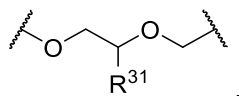
Fórmula VIIIb

En algunas modalidades, L tiene la estructura de la Fórmula VIIIc:



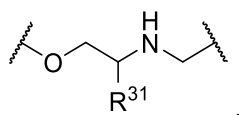
- 15 Fórmula VIIIc

En algunas modalidades, L tiene la estructura de la Fórmula VIId:



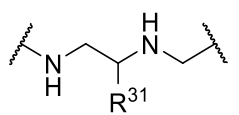
Fórmula VIId

- 20 En algunas modalidades, L tiene la estructura de la Fórmula VIIf:



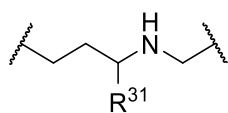
Fórmula VIIf

En algunas modalidades, L tiene la estructura de la Fórmula VIIIg:



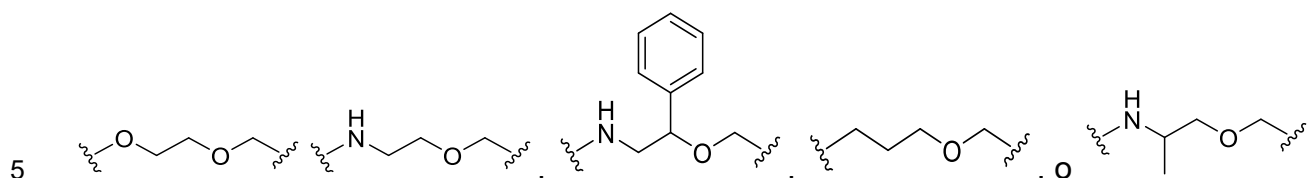
- 25 Fórmula VIIIg

En algunas modalidades, L tiene la estructura de la Fórmula VIIIg:

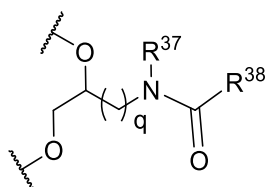


Fórmula VIIIg

En algunas modalidades de los enlazadores con la Fórmula XIIIa, en enlazador es:



En algunas modalidades, el enlazador tiene la siguiente estructura:

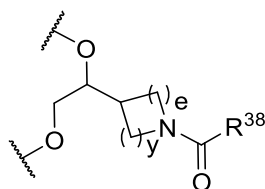


donde R³⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ sustituido;

R³⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquileno de 8 a 11 miembros espirocíclico opcionalmente sustituido; y

q es, 0, 1, 2 o 3.

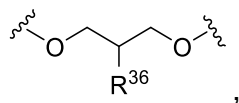
En algunas modalidades, el enlazador tiene la siguiente estructura:



donde R³⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquileno de 8 a 11 miembros espirocíclico opcionalmente sustituido; y

y y e son independientemente 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, el enlazador tiene una estructura de la Fórmula XII:



Fórmula XII

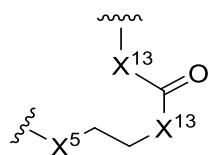
donde el átomo de O izquierdo está unido al anillo A;

R^{35} es $NR^{36}C(O)CH_2N(R^{36})_2$ o heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

5 y

cada R^{36} es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, el enlazador tiene una estructura de la Fórmula XIV:



Fórmula XIV

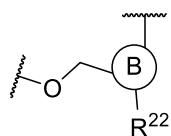
10 donde

X^5 es O y está unido al anillo A;

cada X^{13} es independientemente O o NR^{34} ; y

cada R^{34} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, L tiene la estructura de la Fórmula IX:



15

Fórmula IX

donde

B es un heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^{22} es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, icloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido o arilo C_6 - C_{10}

20

opcionalmente sustituido, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---R}^{24} \\ | \\ \text{R}^{23} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}^{25} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}^{26} \\ | \\ \text{---} \end{array}$, o $\begin{array}{c} \text{R}^{27} \\ \parallel \\ \text{---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$;

cada uno de R^{23} y R^{24} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 sustituido opcionalmente;

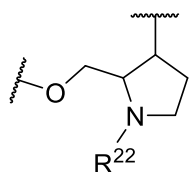
25 R^{25} es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2 - C_6 opcionalmente sustituido,

cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

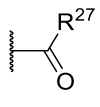
R^{26} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido; y

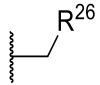
R^{27} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquenilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, el enlazador con la Fórmula IX tiene la estructura de Fórmula X:



Fórmula X

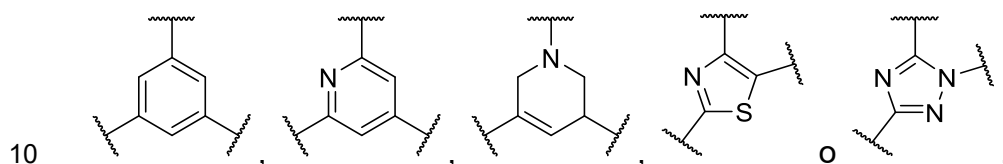
En algunas modalidades de los enlazadores con la Fórmula IX o X, R^{22} es . En algunas modalidades, R^{27} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{27} es alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{27} es alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{27} es heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{27} es heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{27} es heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{27} es cicloalquenilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{27} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{27} es cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{27} es heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades de los enlazadores con la Fórmula IX o X, R^{22} es . En algunas

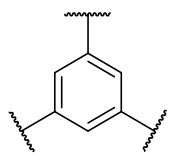
modalidades, R^{26} es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{26} es heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades de los enlazadores con la Fórmula IX o X, R^{22} es heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

- 5 En algunas modalidades de la Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula IVa, Fórmula IVb, Fórmula IVc, Fórmula V o la Fórmula VI, A es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es:



En algunas modalidades, A es:



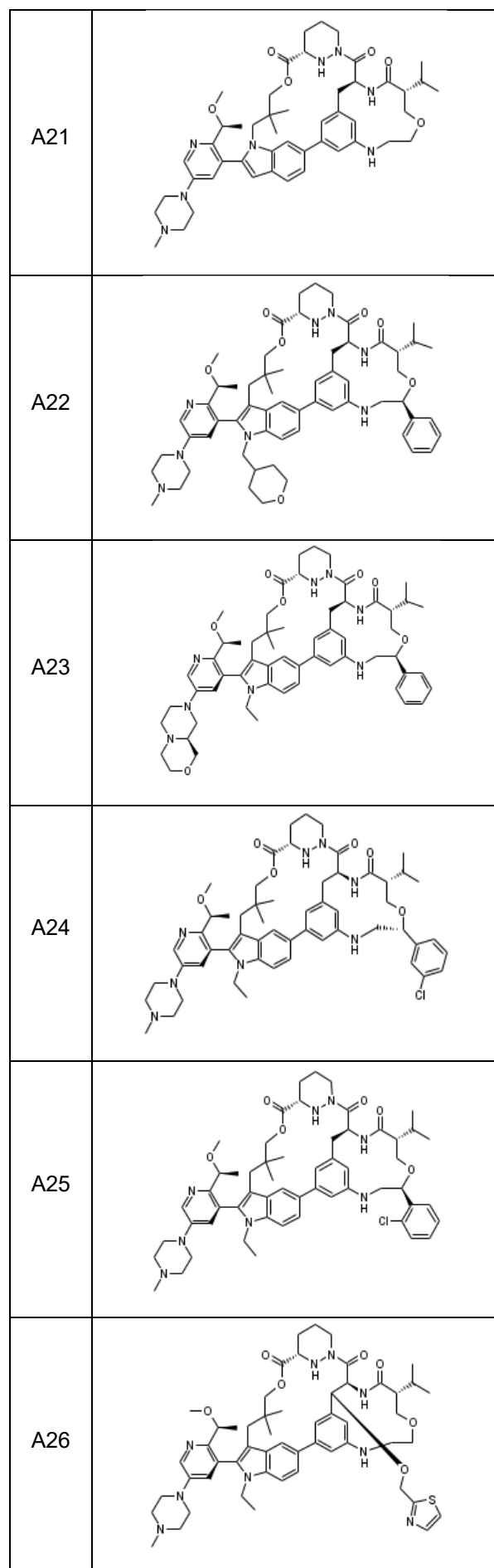
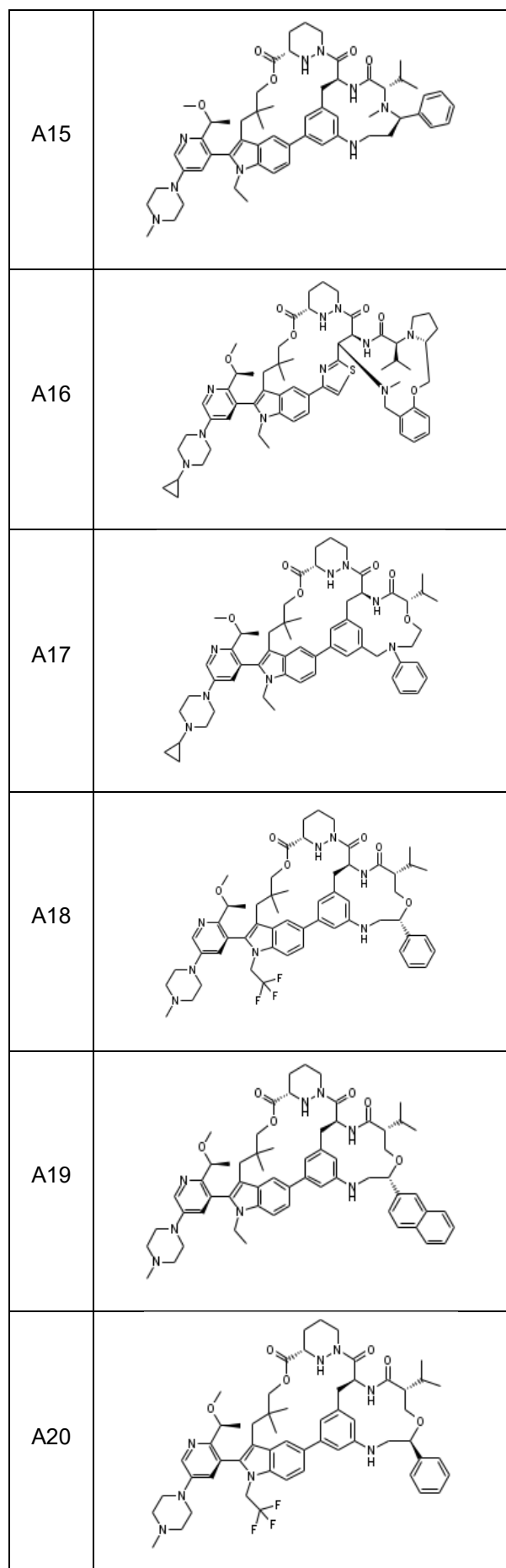
En cualquier modalidad de la presente invención, un compuesto de la presente invención puede modificarse con un sustituyente como el que se encuentra en una o más de las siguientes

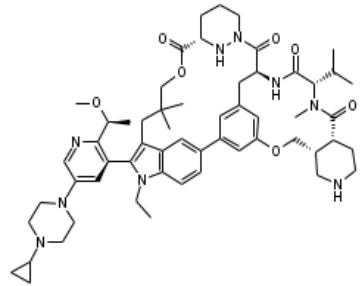
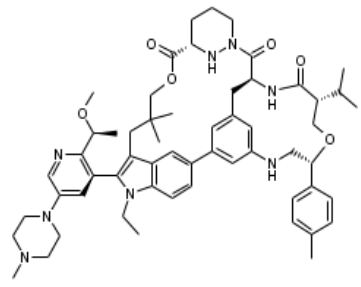
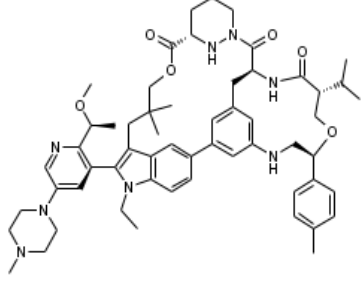
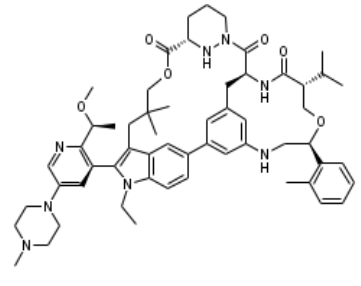
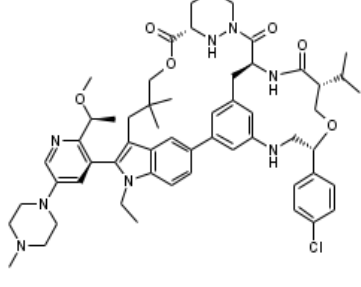
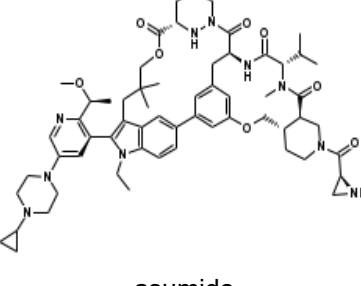
- 15 solicitudes, incorporadas en la presente mediante referencia en su totalidad: WO 2024/060966, WO 2024/017859, WO 2024/008834, WO 2024/008610, WO 2023/232776, WO 2023/208005, WO 2023/086341, WO 2023/025832, WO 2023/015559, CN 117720556, CN 117720555, CN 117720554, CN 117534687, CN 117534685 y CN 117534684.

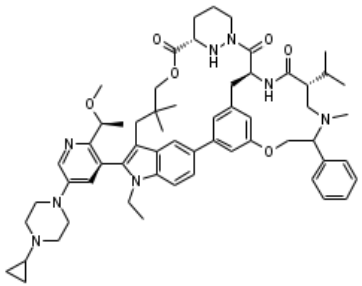
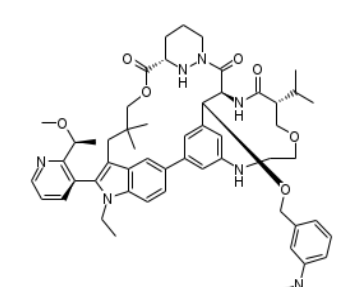
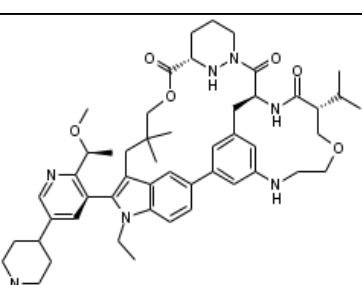
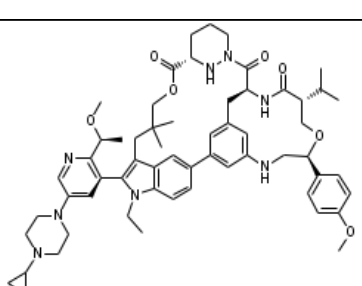
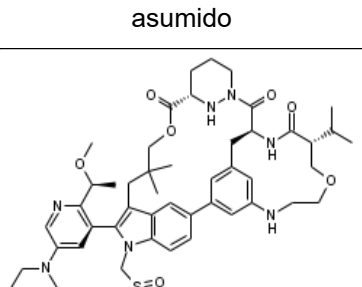
En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención se selecciona de la Tabla 1, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, un

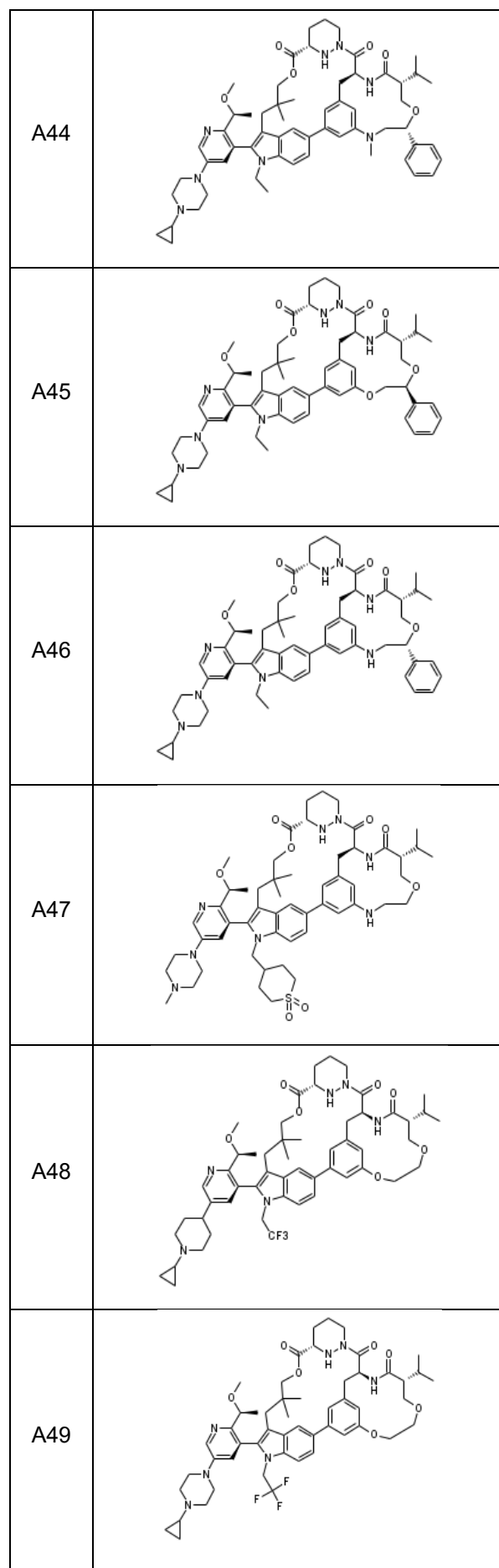
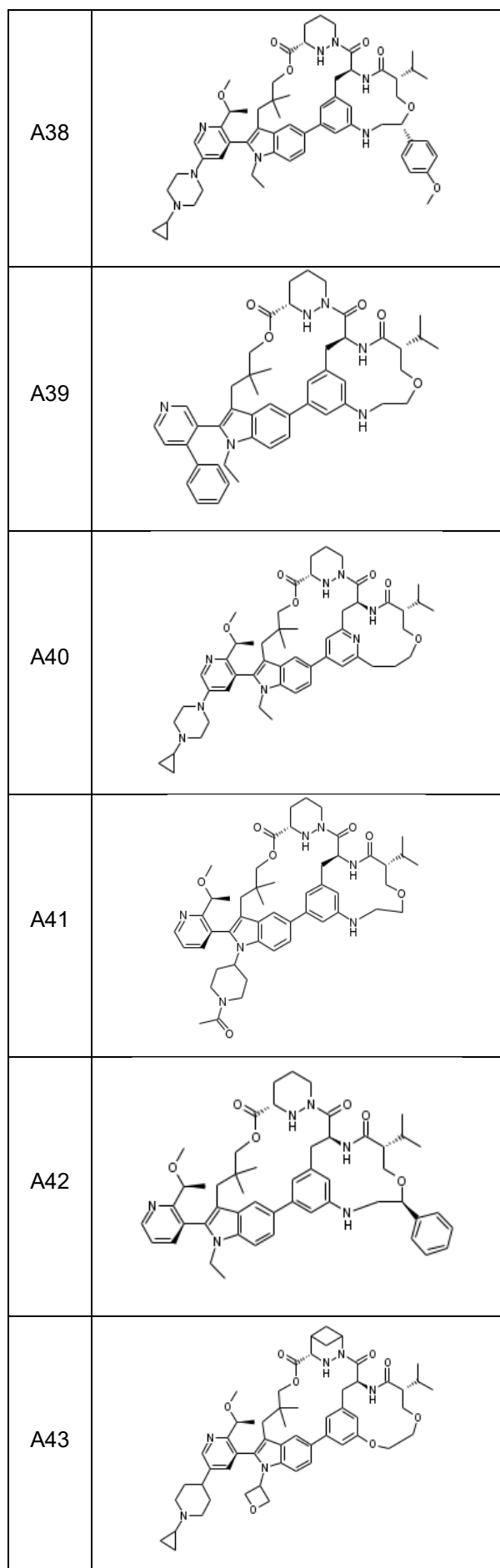
20 compuesto de la presente invención se selecciona de la Tabla 1, o una sal o atropisómero farmacéuticamente aceptable de este.

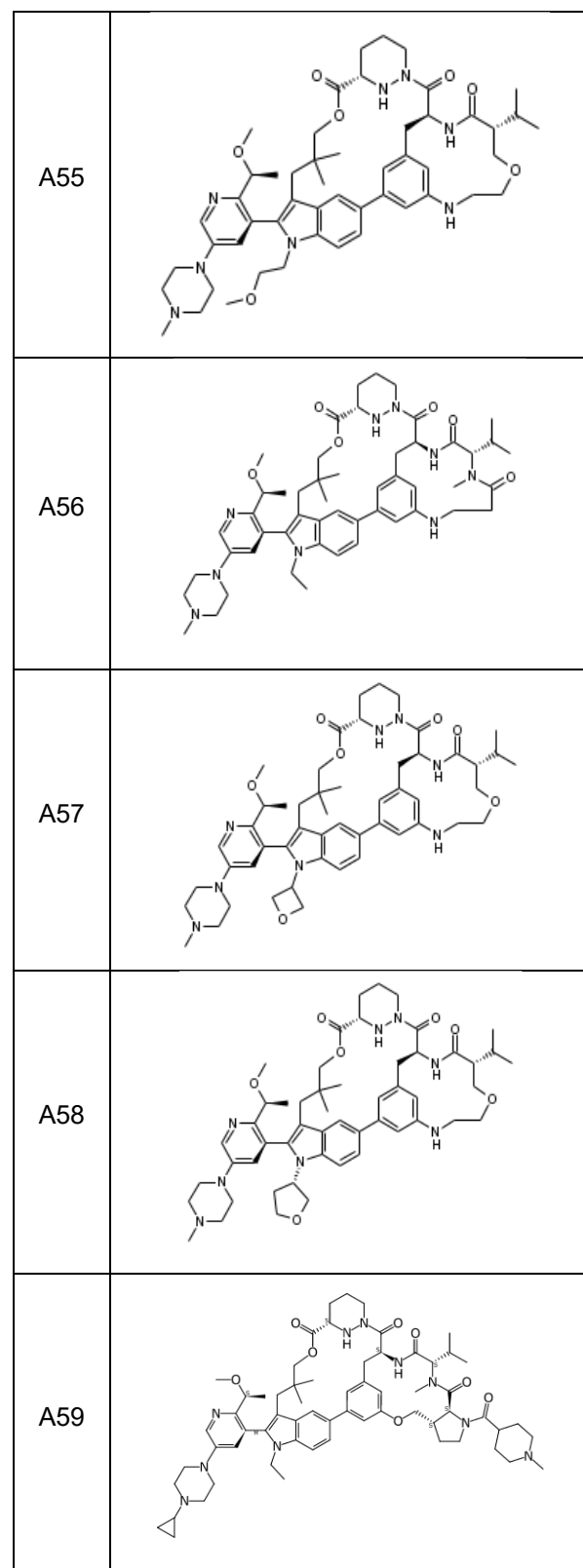
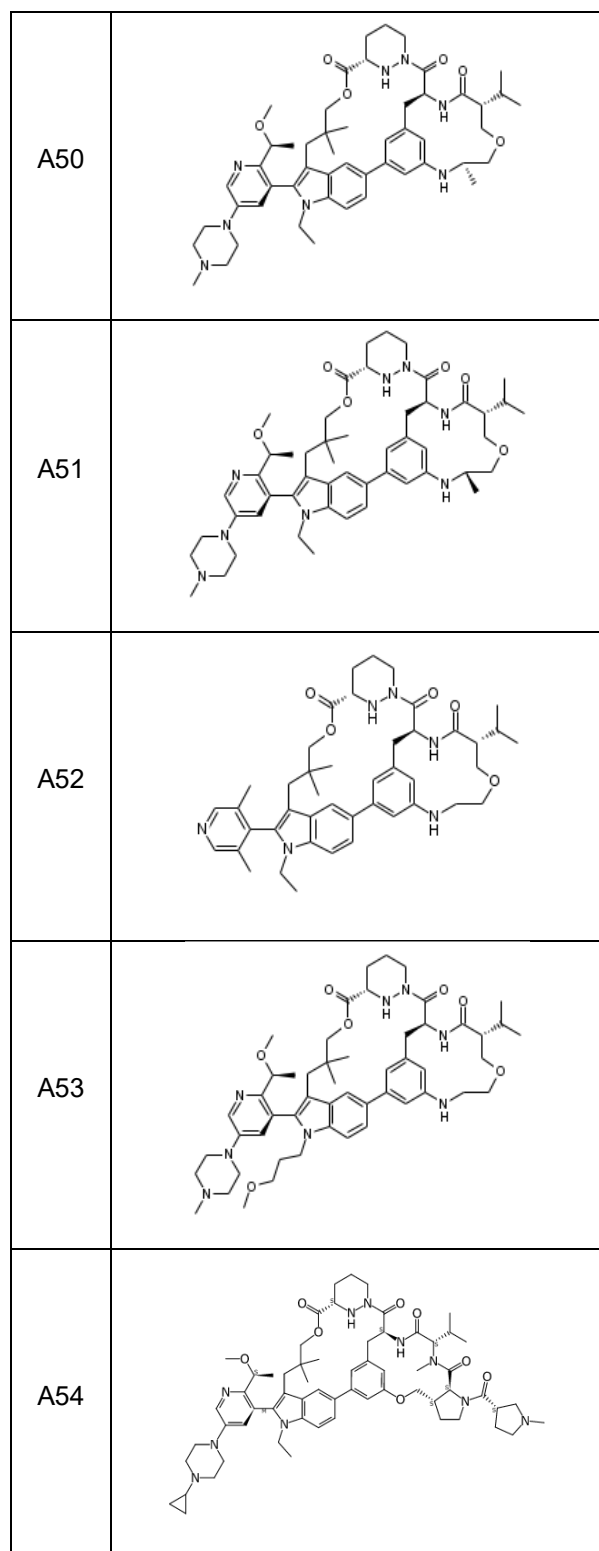
Tabla 1: determinados compuestos de la presente invención



A27	
A28	
A29	
A30	
A31	
A32	 asumido

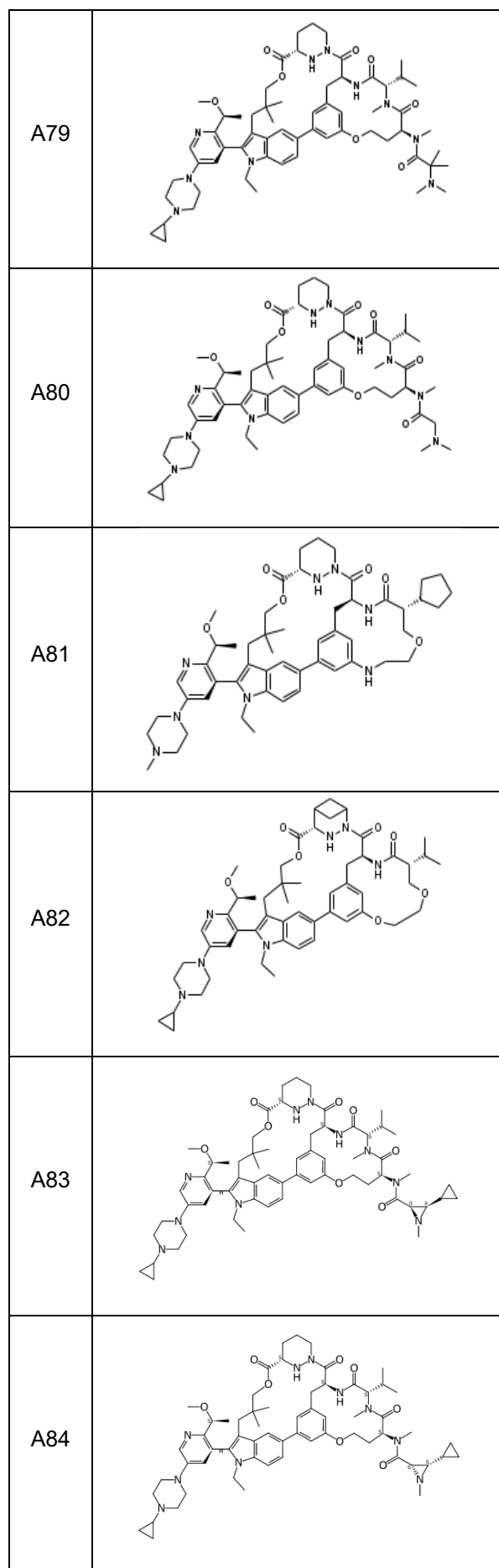
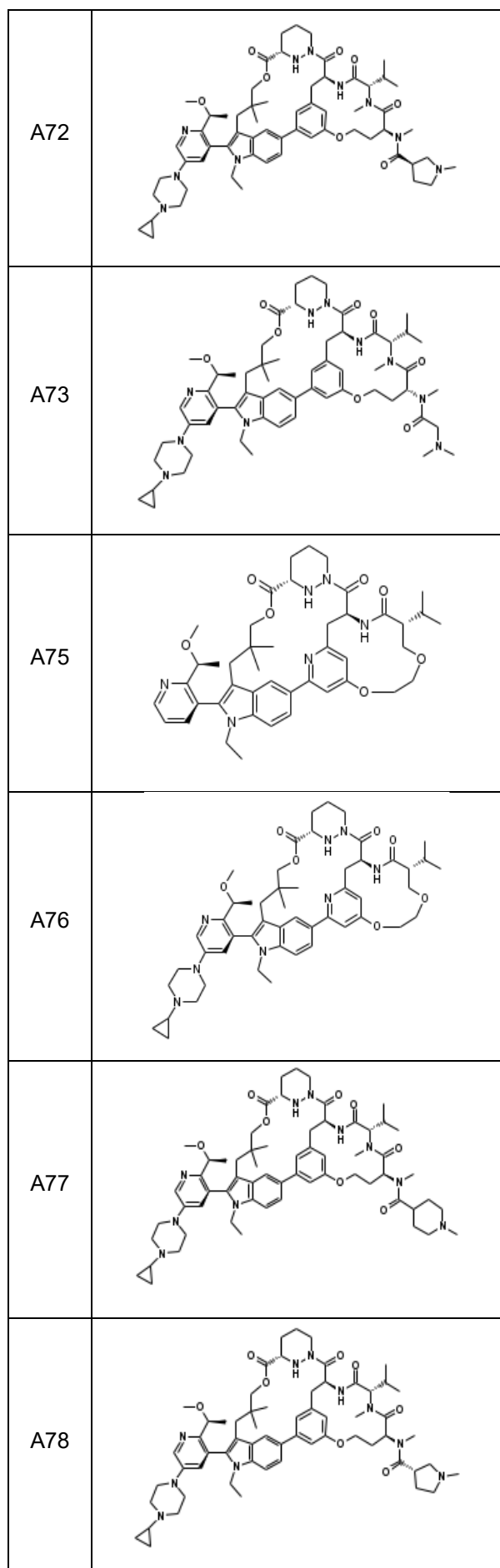
A33	
A34	
A35	
A36	 asumido
A37	





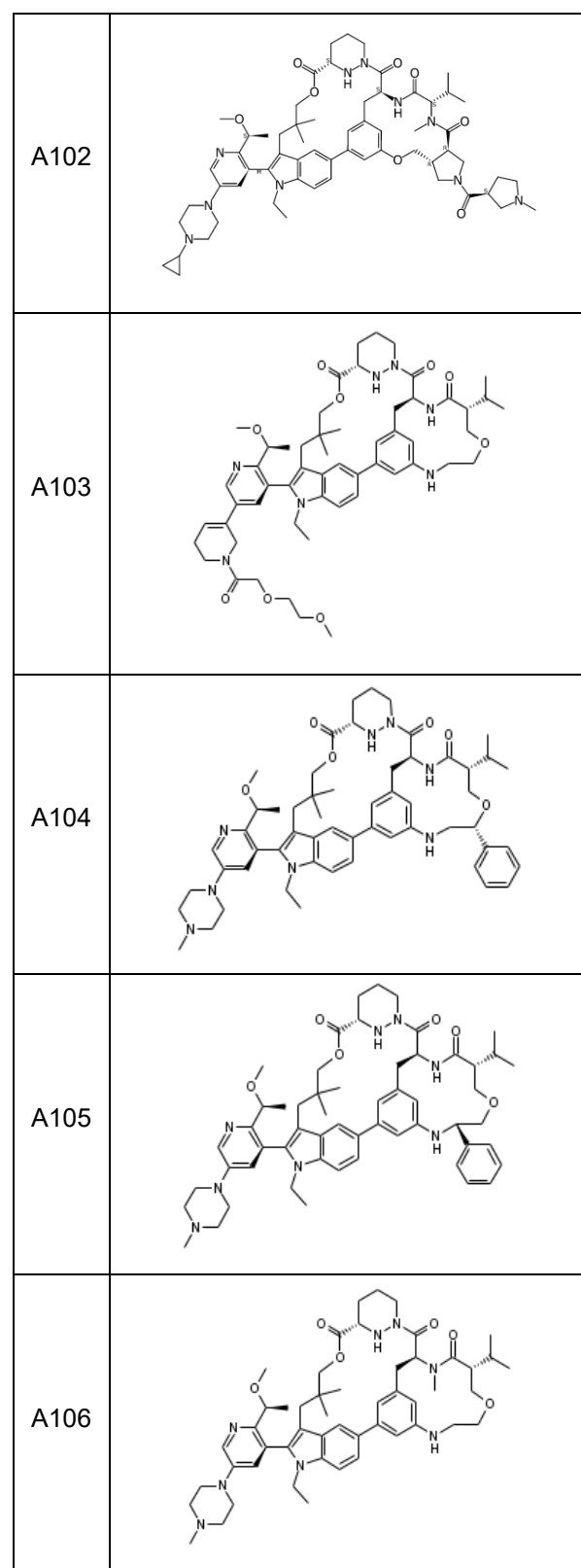
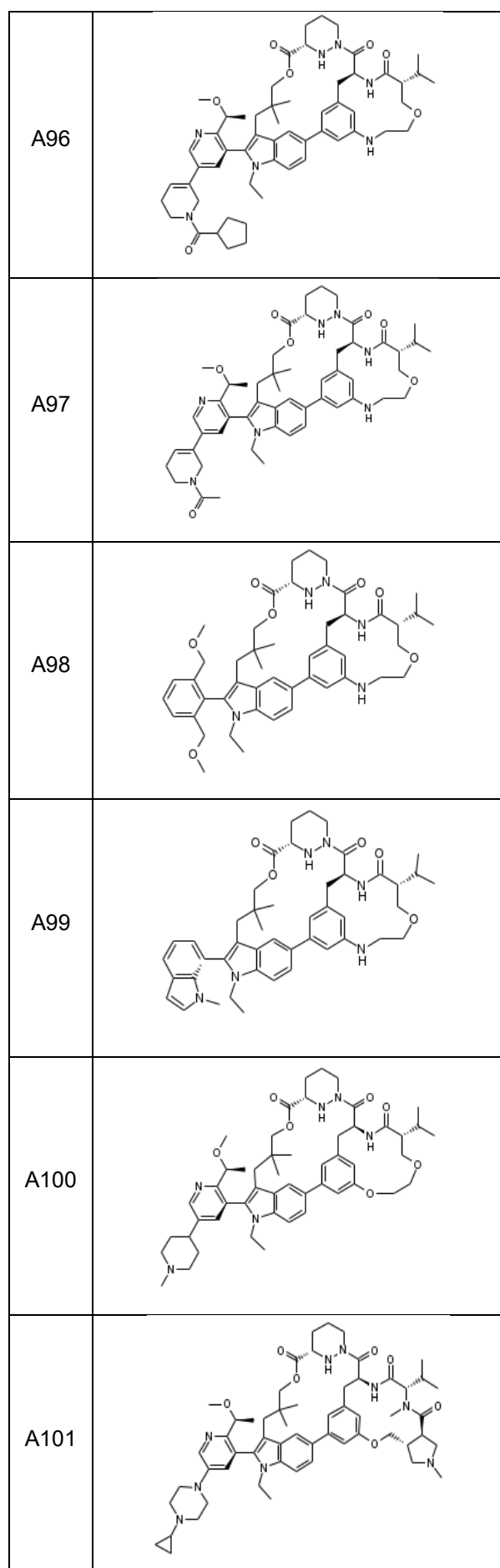
[illegible]

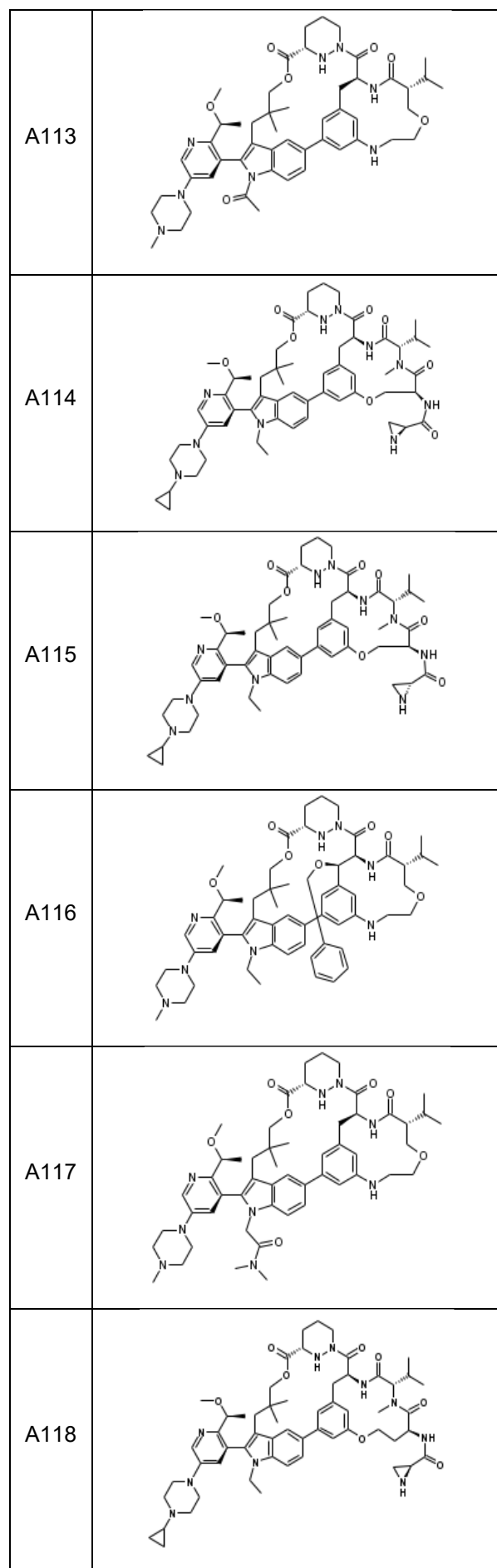
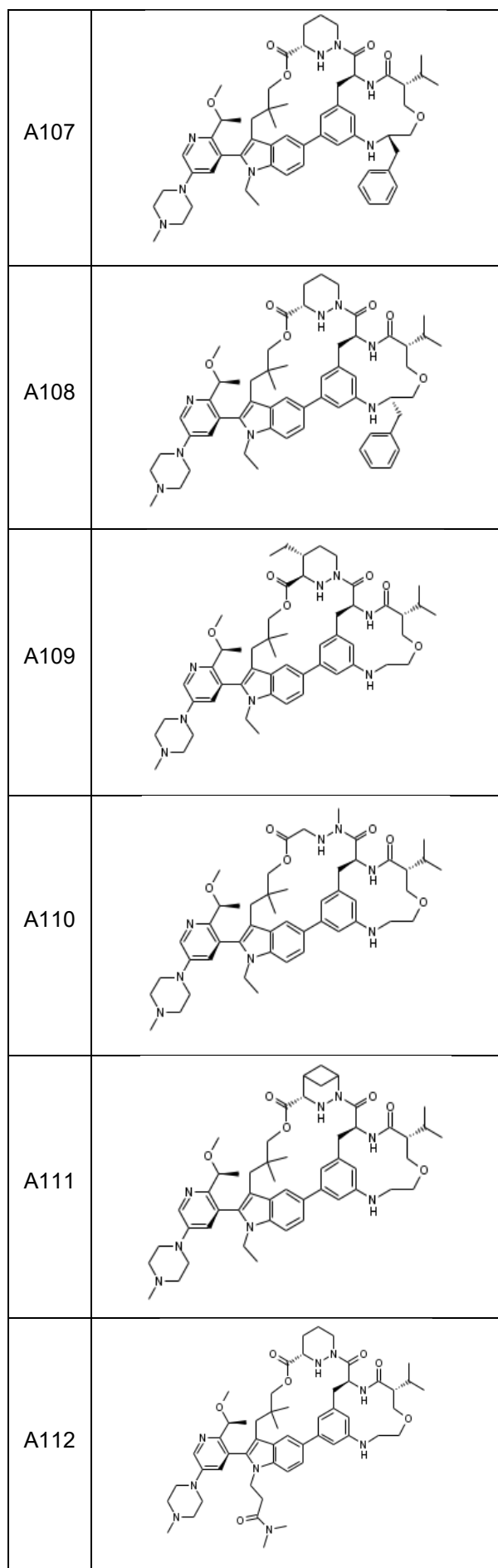
A66	
A67	
A68	
A69	
A70	
A71	



A85	
A86	
A87	
A88	
A89	

A90	
A91	
A92	
A93	
A94	
A95	





A119	
A120	
A121	
A122	
A123	
A124	

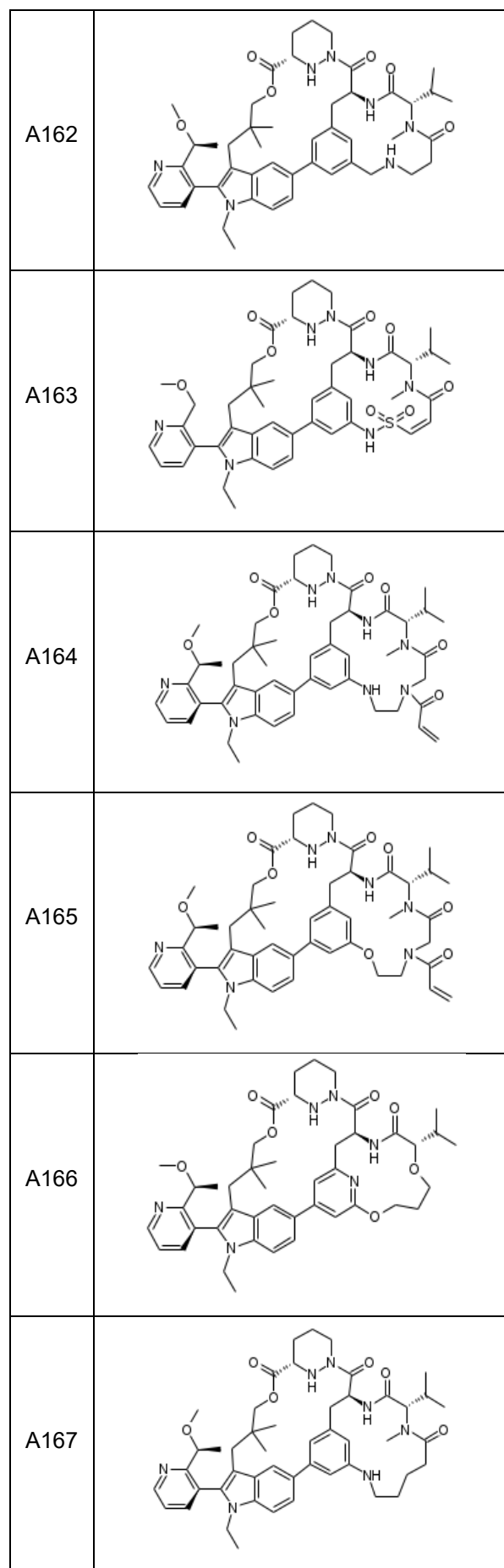
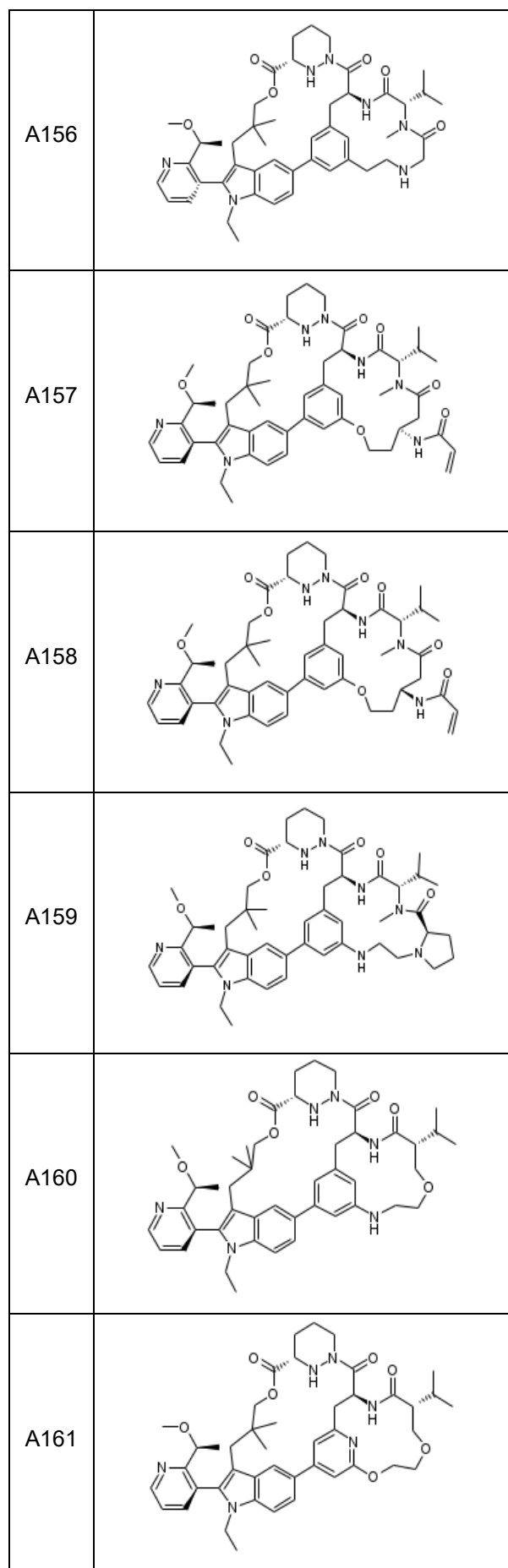
A125	 Detailed description: The structure shows a central benzene ring. At position 1, there is a piperazine ring attached via its nitrogen atom. At position 2, there is a methoxy group (-OCH ₃). At position 3, there is a side chain consisting of a quaternary carbon bonded to two methyl groups, an ethyl group, and a -CH ₂ -O-C(=O)-NH- group. This NH group is part of a five-membered cyclic amide fused to another ring system.
A126	 Detailed description: Similar to A125, but the side chain at position 3 has a different arrangement of the carbamate and cyclic amide components, resulting in a distinct stereochemistry and connectivity.
A127	 Detailed description: Similar to A125, but the side chain at position 3 has a different arrangement of the carbamate and cyclic amide components, resulting in a distinct stereochemistry and connectivity.
A128	 Detailed description: Similar to A125, but the side chain at position 3 has a different arrangement of the carbamate and cyclic amide components, resulting in a distinct stereochemistry and connectivity.
A129	 Detailed description: Similar to A125, but the side chain at position 3 has a different arrangement of the carbamate and cyclic amide components, resulting in a distinct stereochemistry and connectivity.
A130	 Detailed description: Similar to A125, but the side chain at position 3 has a different arrangement of the carbamate and cyclic amide components, resulting in a distinct stereochemistry and connectivity.

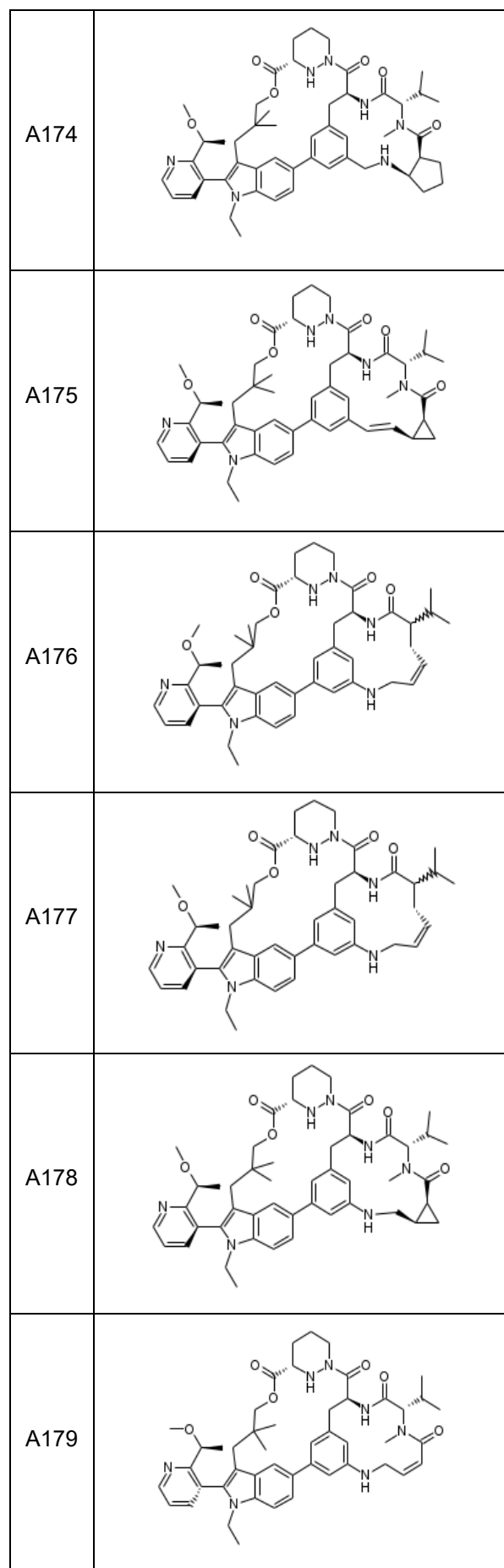
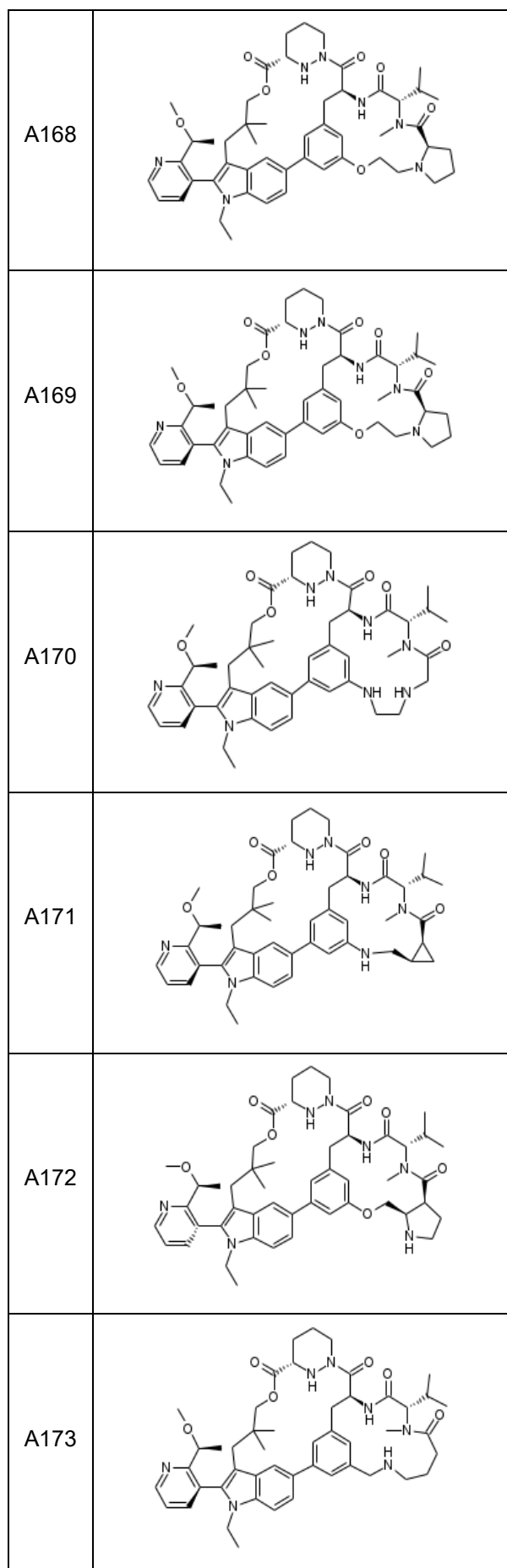
A131	
A132	
A133	
A134	
A135	
A136	

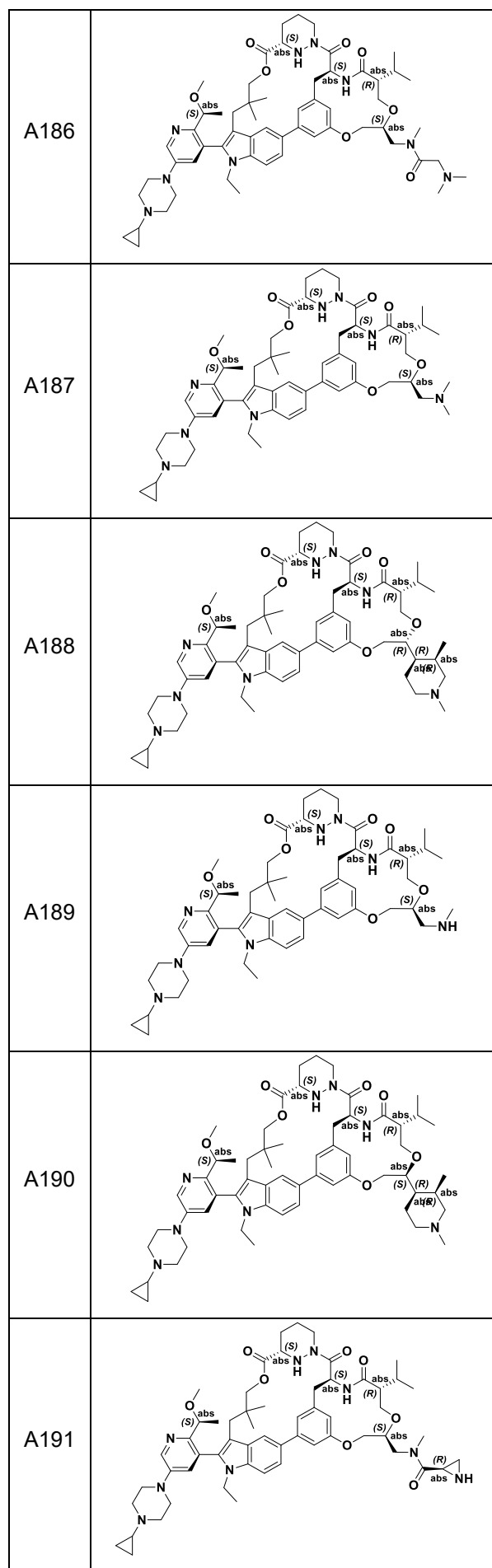
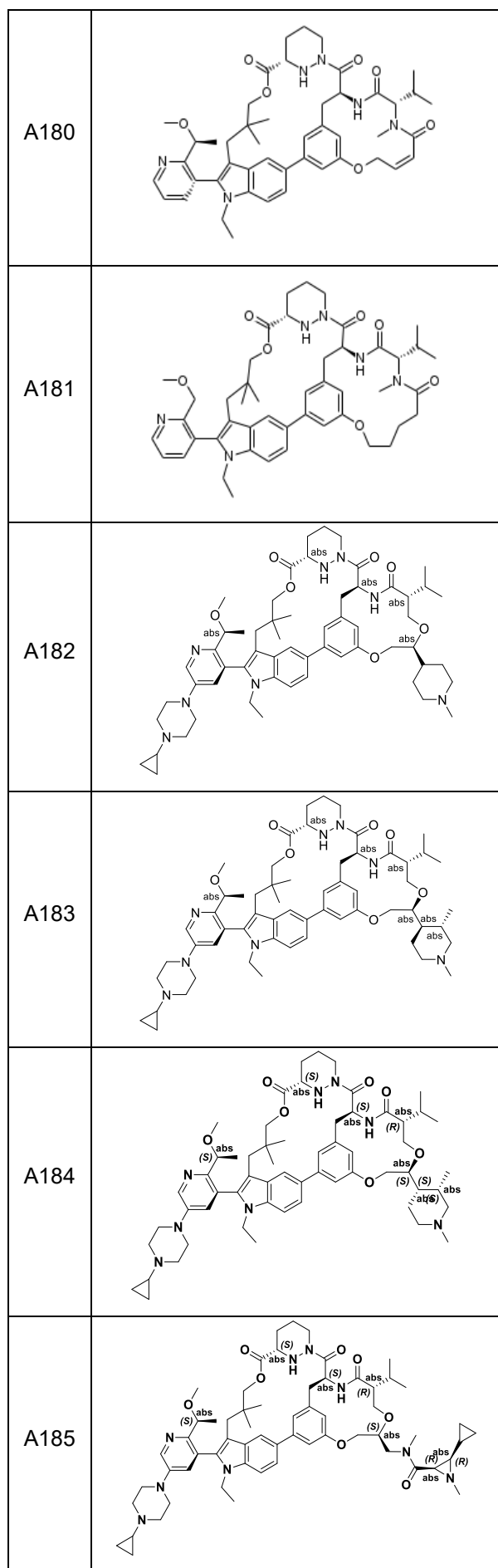
A137	
A138	
A139	
A140	
A141	
A142	

A143	
A144	
A145	
A146	
A148	
A149	

A150	
A151	
A152	
A153	
A154	
A155	

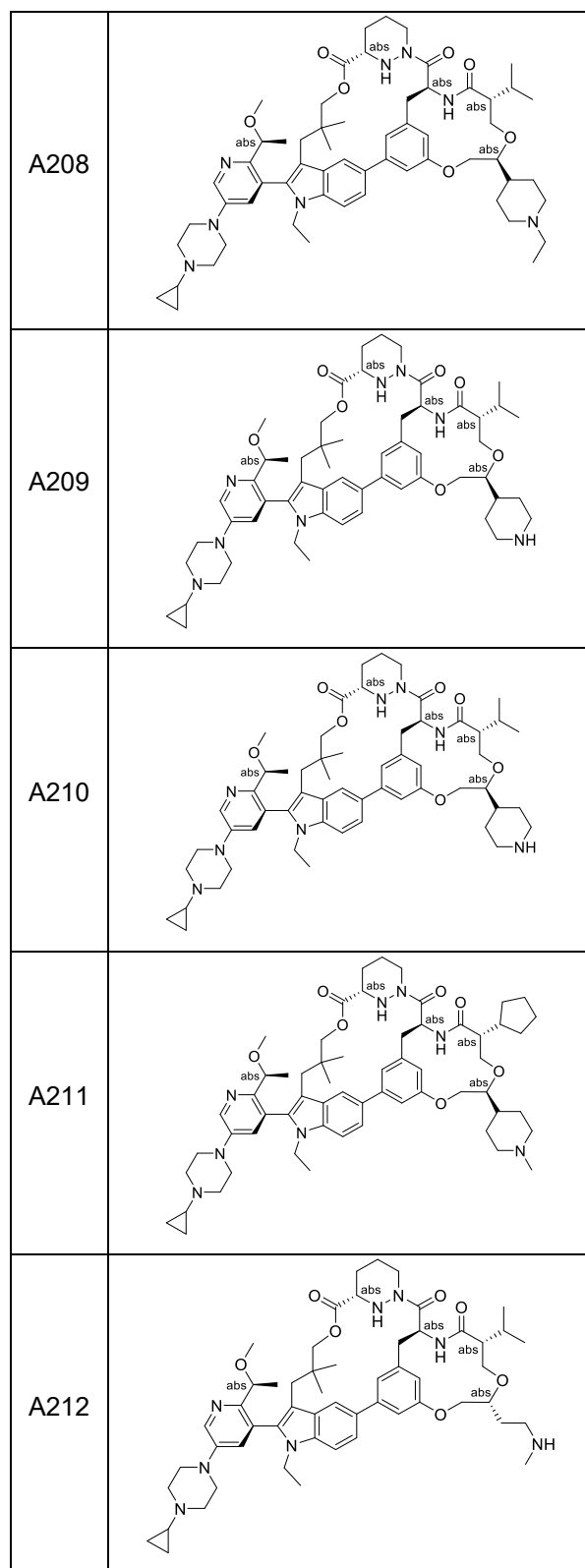
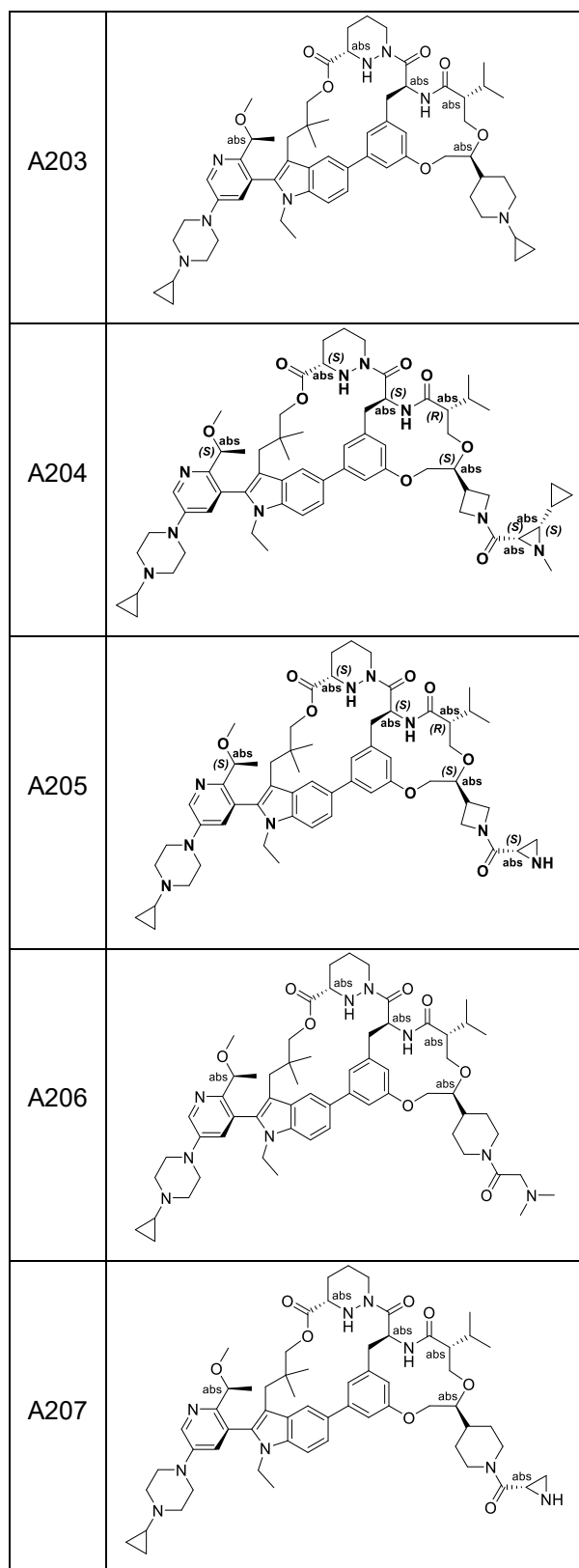


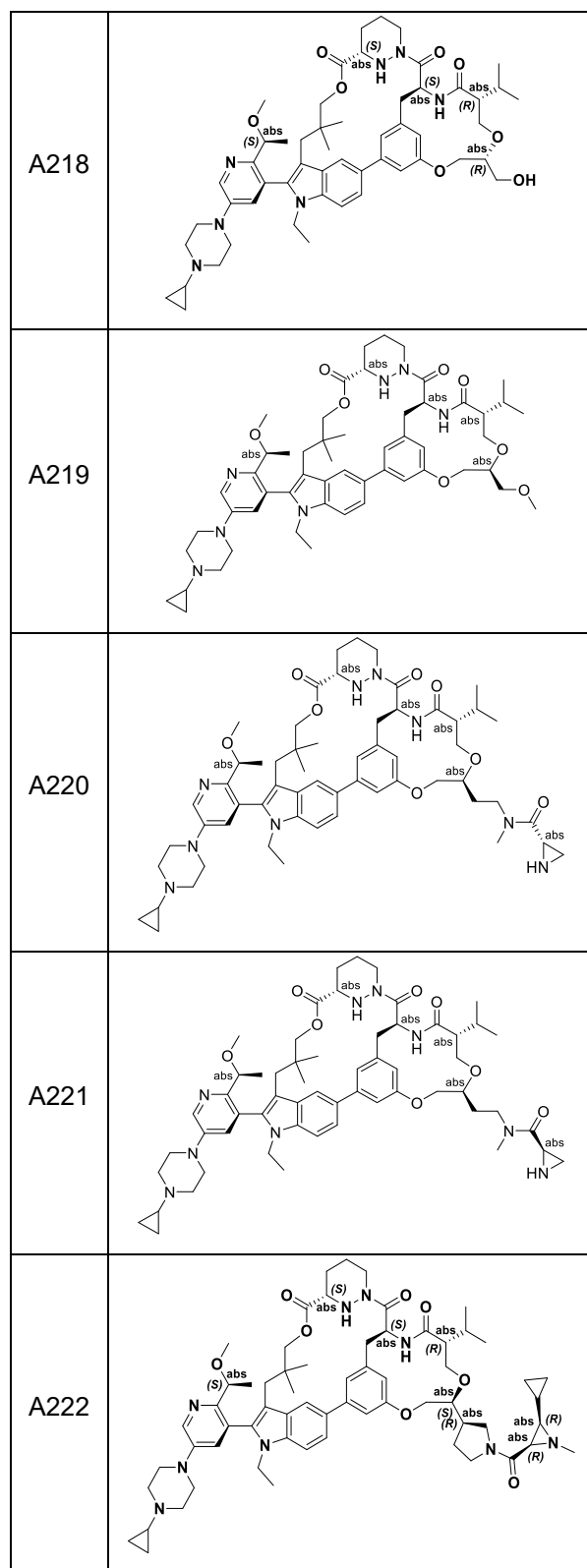
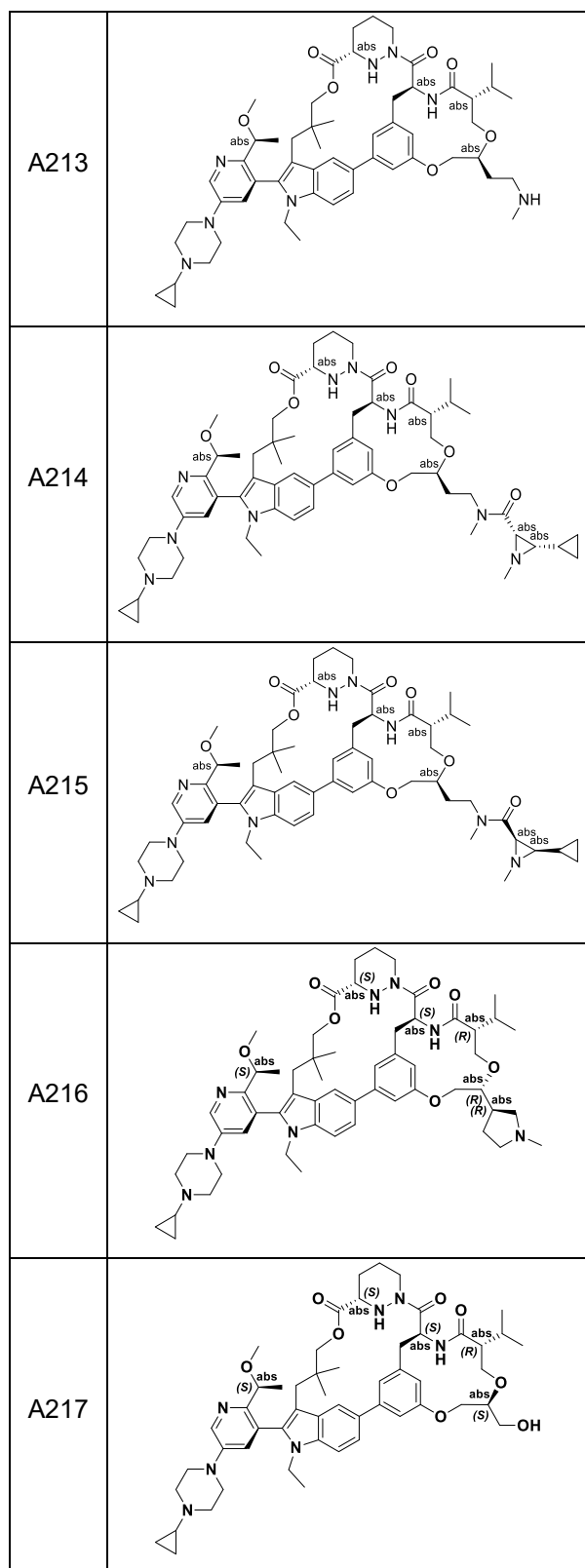


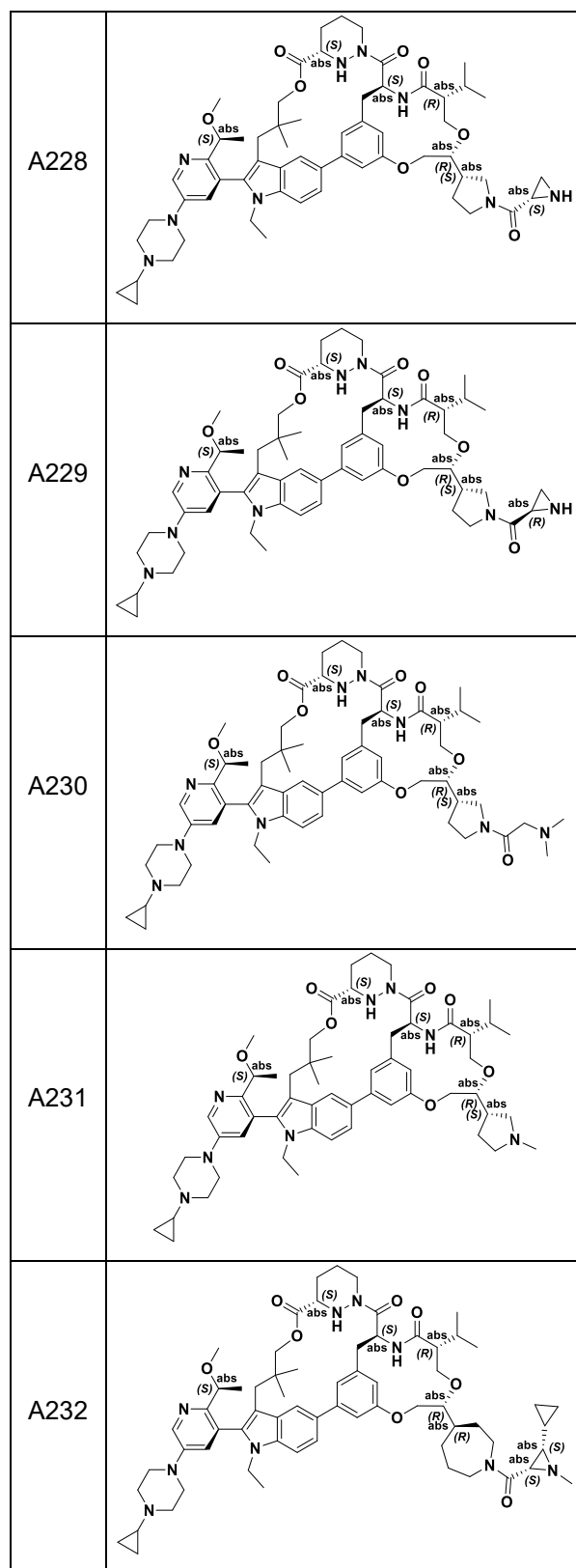
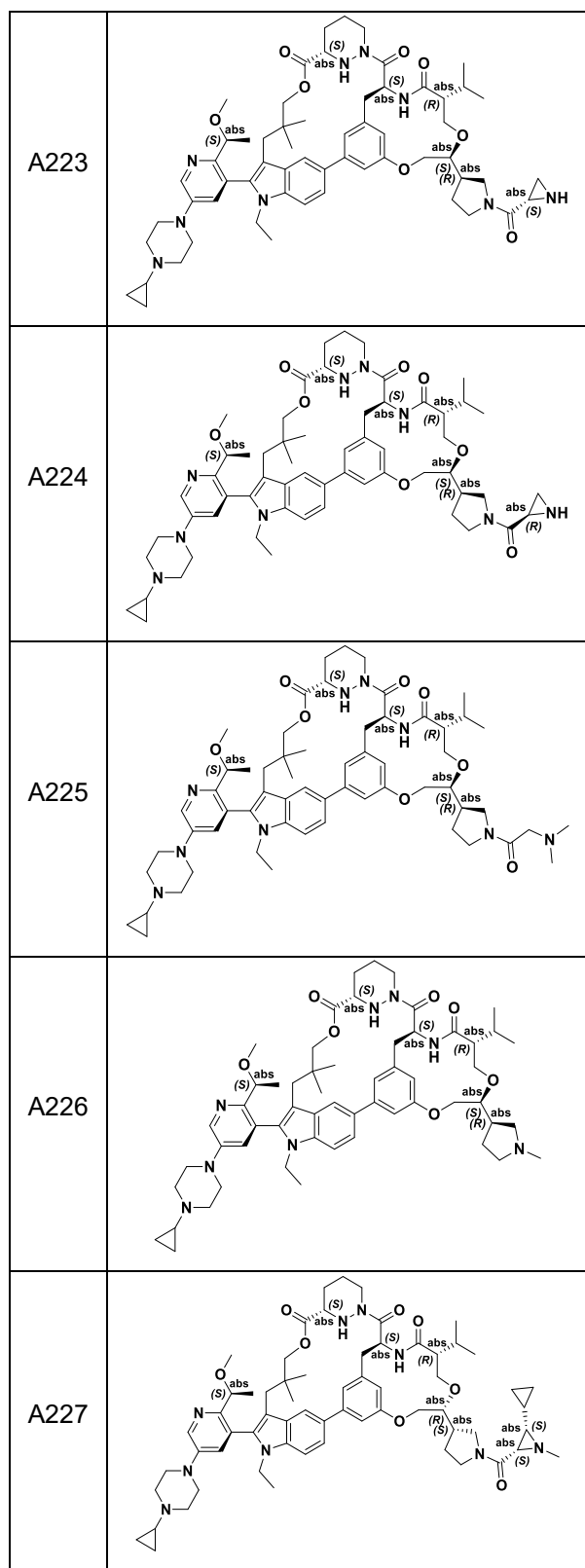


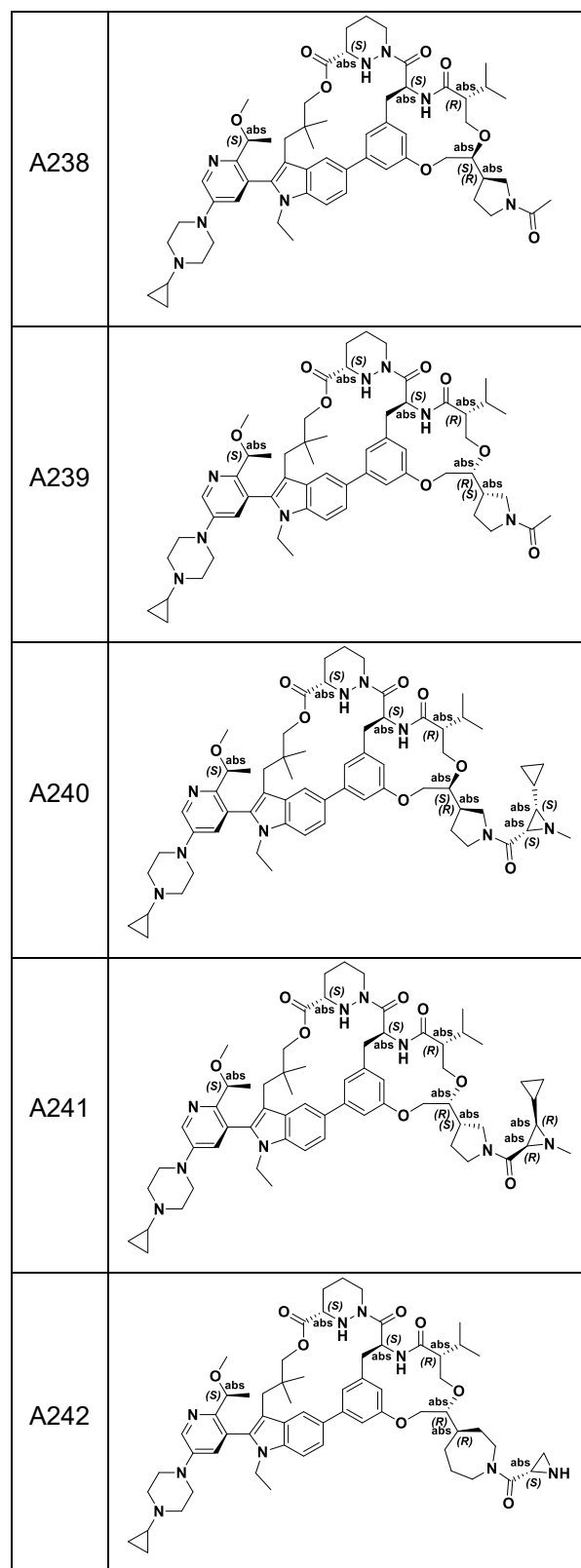
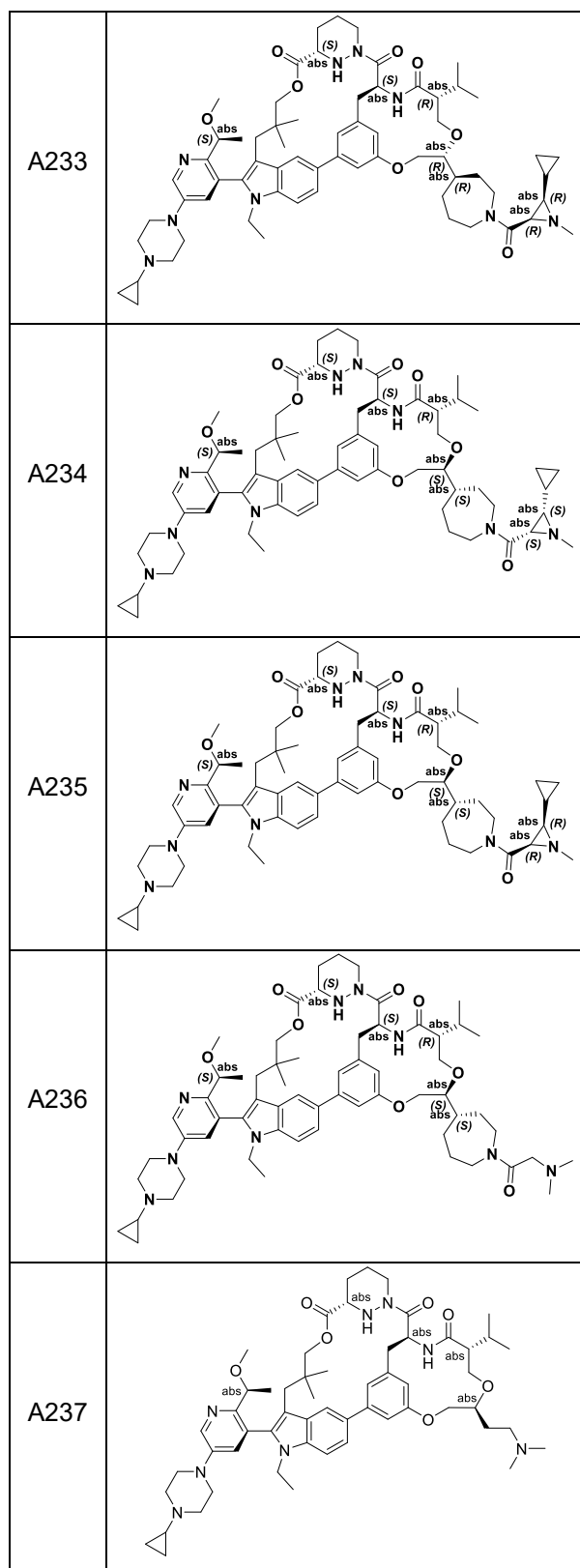
A192	
A193	
A194	
A195	
A196	
A197	

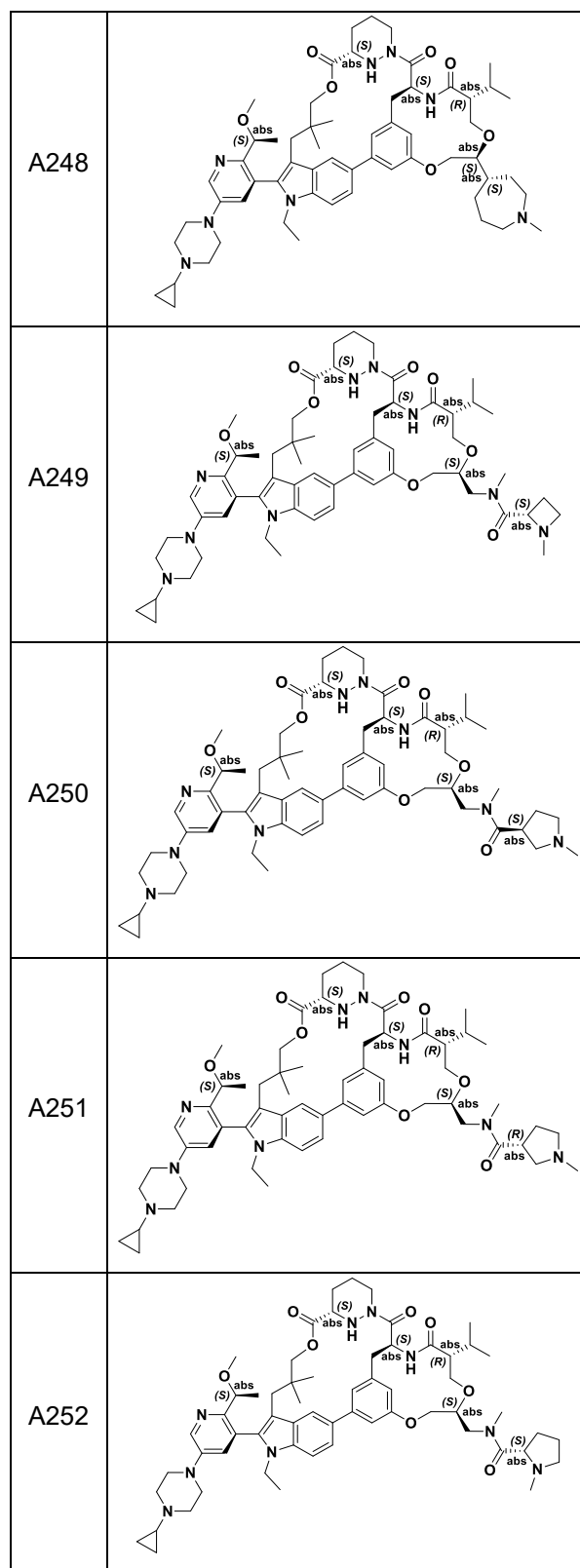
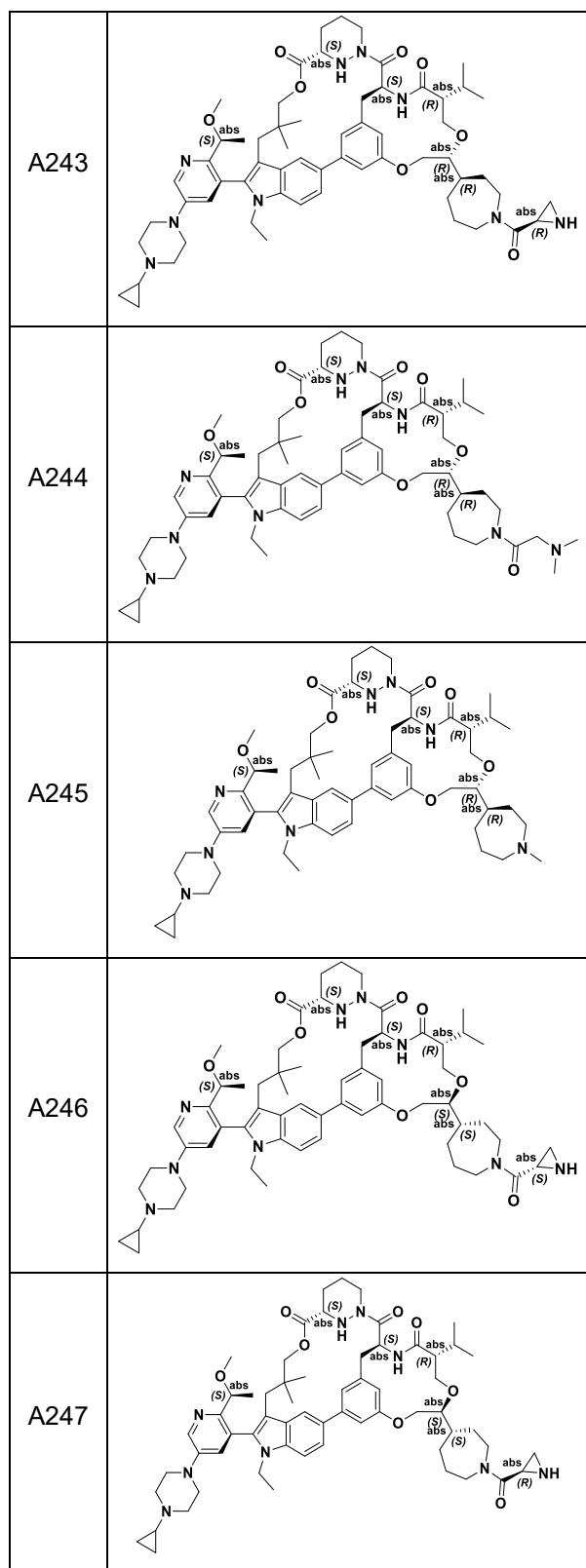
A198	
A199	
A200	
A201	
A202	









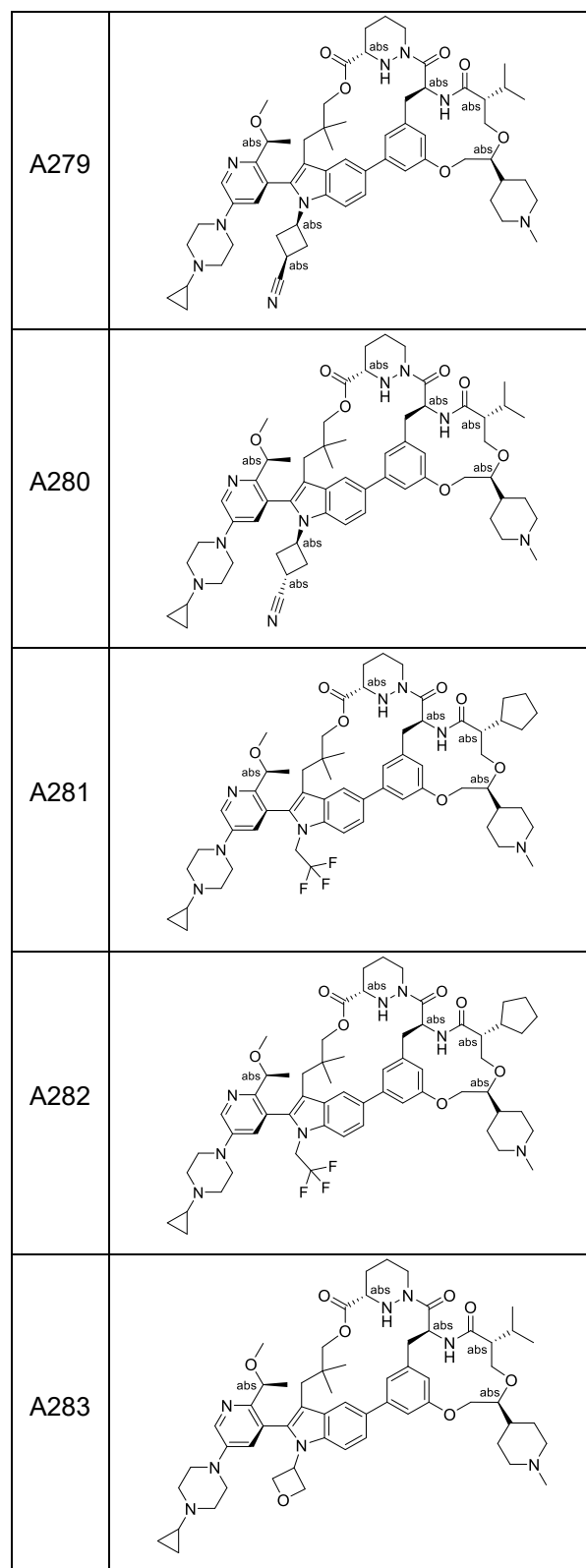
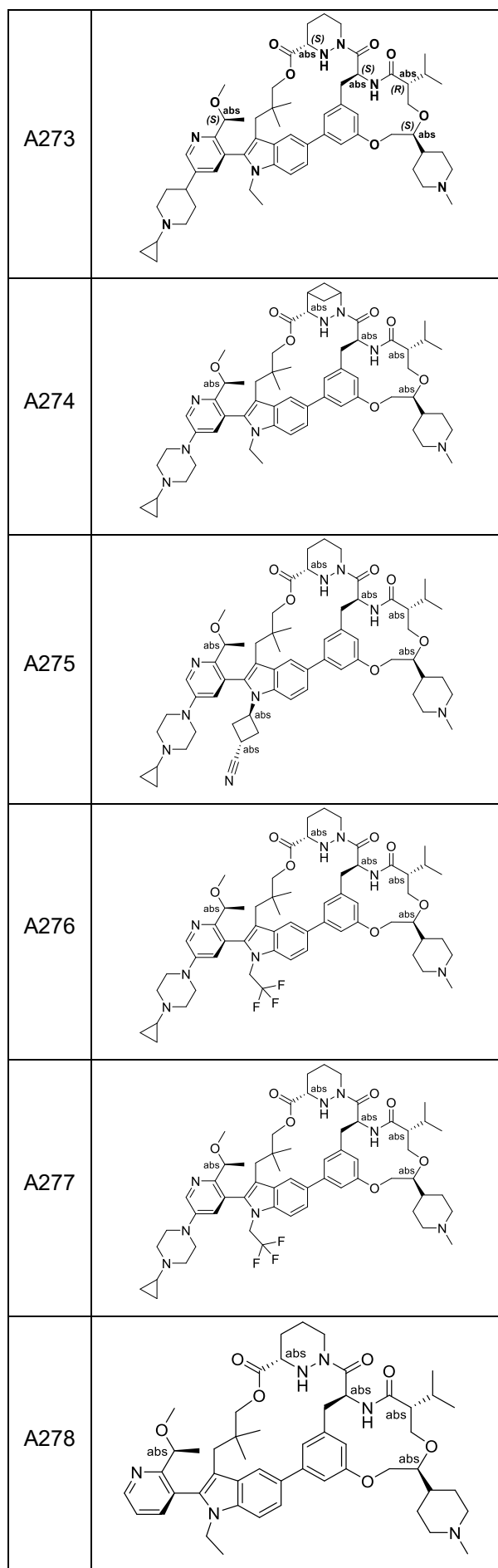


A253	
A254	
A255	
A256	
A257	

A258	
A259	
A260	
A261	
A262	

A263	
A264	
A265	
A266	
A267	

[illegible]



A284	
A285	
A286	
A287	
A288	

A289	
A290	
A291	

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

Además, se proporciona un conjugado, o una sal de este, de un compuesto de la presente invención, donde el compuesto de la presente invención tiene un grupo reactivo funcional covalente, unido a un resto orgánico monovalente.

En algunas modalidades de conjugado de la presente invención, el resto orgánico monovalente es una proteína. En algunas modalidades, la proteína es una proteína Ras. En algunas modalidades, la proteína Ras es K-Ras G12C, K-Ras G13C, H-Ras G12C, H-Ras G13C, N-Ras G12C, N-Ras G13C, K-Ras Q61H, H-Ras Q61H, N-Ras Q61H, N-Ras Q61K o N-Ras Q61R.

Los compuestos de la presente invención también son adaptables para usos en conjugados anticuerpo-fármaco, así como en aplicaciones de degradadores.

Además se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El cáncer puede ser, por ejemplo, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, carcinoma broncopulmonar no microcítico, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, adenocarcinoma de glándula tiroides, un síndrome mielodisplásico o carcinoma pulmonar de células escamosas. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia mieloide aguda o mieloma múltiple. En algunas modalidades, el cáncer comprende una mutación en Ras, como K-Ras Q61H, H-Ras Q61H o N-Ras Q61H. En la presente se describen otras mutaciones de Ras.

Además se proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con la proteína Ras en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

También se proporciona un método para inhibir una proteína Ras en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Por ejemplo, la proteína Ras es K-Ras Q61H, H-Ras Q61H o N-Ras Q61H. En la presente se describen otras proteínas Ras. La célula puede ser una célula cancerosa, como una célula de cáncer pancreático, una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer de pulmón de células no pequeñas, una célula de leucemia mieloide aguda, una célula de mieloma múltiple, una

célula de adenocarcinoma de glándula tiroides, una célula de síndrome mielodisplásico o una célula de carcinoma pulmonar de células escamosas célula. En algunas modalidades, la célula es una célula de cáncer de páncreas, una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer de pulmón no microcítico, una célula de leucemia mieloide aguda o una célula de mieloma múltiple. En la presente se describen otros tipos de cáncer. La célula puede encontrarse in vivo o in vitro.

Con respecto a los compuestos de la presente invención, un estereoisómero puede presentar mejor inhibición que otro estereoisómero. Por ejemplo, un atropisómero puede presentar inhibición, mientras que otro atropisómero puede presentar poca inhibición o nula. En algunas modalidades, un método o uso descrito en el presente documento comprende además administrar una terapia anticancerosa adicional. En algunas modalidades, la terapia contra el cáncer adicional es un inhibidor de HER2, un inhibidor de EGFR, un segundo inhibidor de Ras, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de Raf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de PTEN, un inhibidor de AKT, un inhibidor de mTORC1, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de CDK4/6 o una combinación de estos. En algunas modalidades, la terapia anticancerosa adicional es un inhibidor de SHP2. Otras terapias anticancerosas adicionales se describen en la presente.

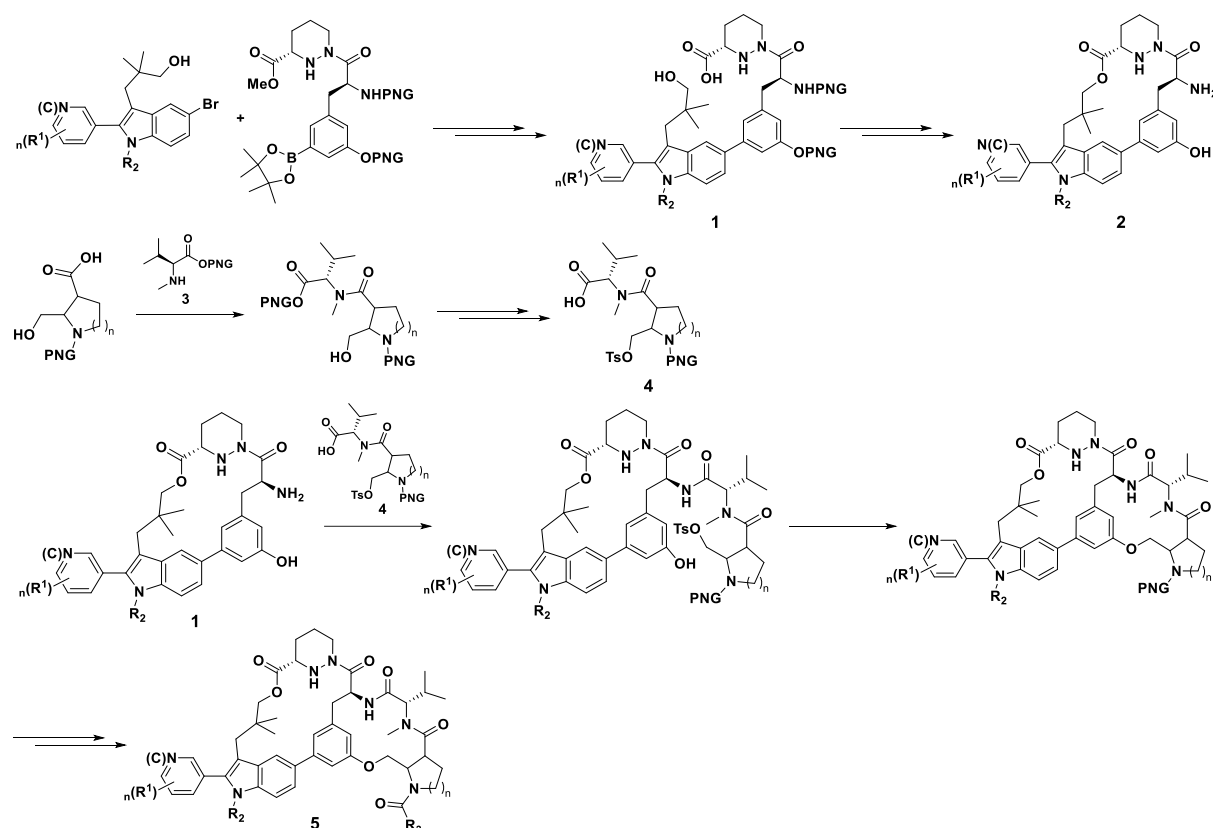
Métodos de síntesis

Los compuestos descritos en la presente pueden elaborarse a partir de materiales de partida disponibles en el mercado o sintetizarse mediante el uso de procesos orgánicos, inorgánicos o enzimáticos conocidos.

Los compuestos de la presente invención (véanse, por ejemplo, los compuestos de la Tabla 1) pueden prepararse en una variedad de formas conocidas por los expertos en la técnica de síntesis orgánica. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante el uso de los métodos descritos en el Esquema a continuación, junto con métodos de síntesis conocidos en la química orgánica sintética, o variaciones de estos, según lo comprenden los expertos en la técnica. Como ejemplo adicional, los métodos de síntesis descritos en WO 2020/132597, WO 2021/091982, WO 2021/091967, WO 2021/091956, WO 2022/060836, WO 2022/235864, WO 2022/235870, WO 2023/060253, y WO 2023/133543, cuya descripción se incorpora en la presente mediante referencia, pueden ser útiles para la preparación de compuestos de la invención. Estos métodos incluyen, de modo no taxativo, los métodos que se describen en los Esquemas a

continuación.

Esquema 1. Síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados



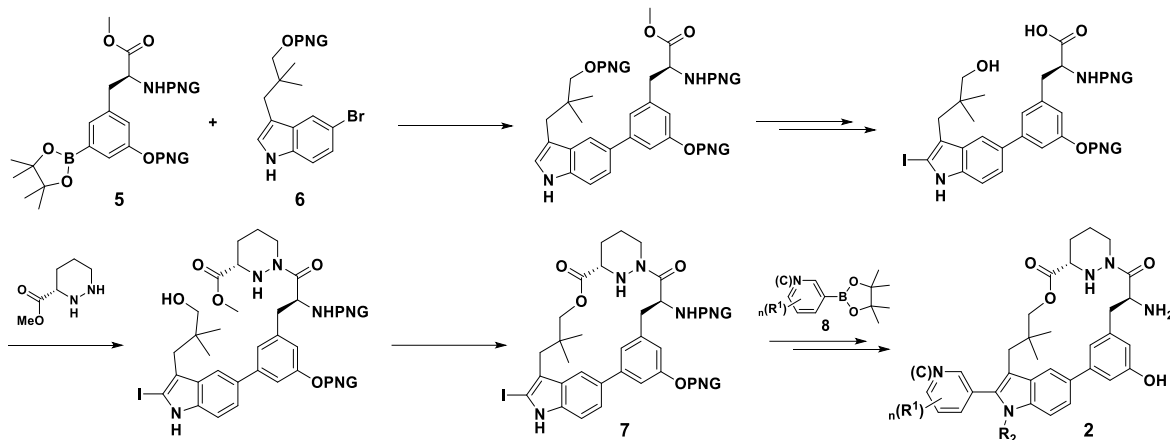
En el Esquema 1 se describe una síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados. Un intermedio de biarilo sustituido adecuadamente (**1**) se puede preparar en una etapa a partir de un intermedio de 3-(5-bromo-2-yodo-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol sustituido adecuadamente y un éster arílico borónico que contiene éster metil piperácico sustituido adecuadamente mediante un acoplamiento mediado por paladio seguido de hidrólisis del éster. La macrolactonización seguida de desprotección de amina y fenol puede producir un éster macrocíclico (**2**).

Se puede preparar una amina cíclica 2-(tosiloximetil)-3-(amido) sustituida adecuadamente (**3**) mediante el acoplamiento de una *N*-metil-*L*-valina protegida con *O* (**4**) con una amina cíclica 2-(hidroximetil)-3-carboxilato sustituida adecuadamente mediante el uso de un reactivo de acoplamiento de péptidos, seguido de la tosilación del alcohol y la desprotección del ácido carboxílico.

Los bis-macrociclos funcionalizados finales pueden luego formarse mediante el acoplamiento peptídico del éster macrocíclico (**1**) con el intermedio (**3**), seguido de la formación de éter macrocíclico en presencia de una base. La desprotección y el acoplamiento con un ácido carboxílico sustituido adecuadamente (u otro compañero de

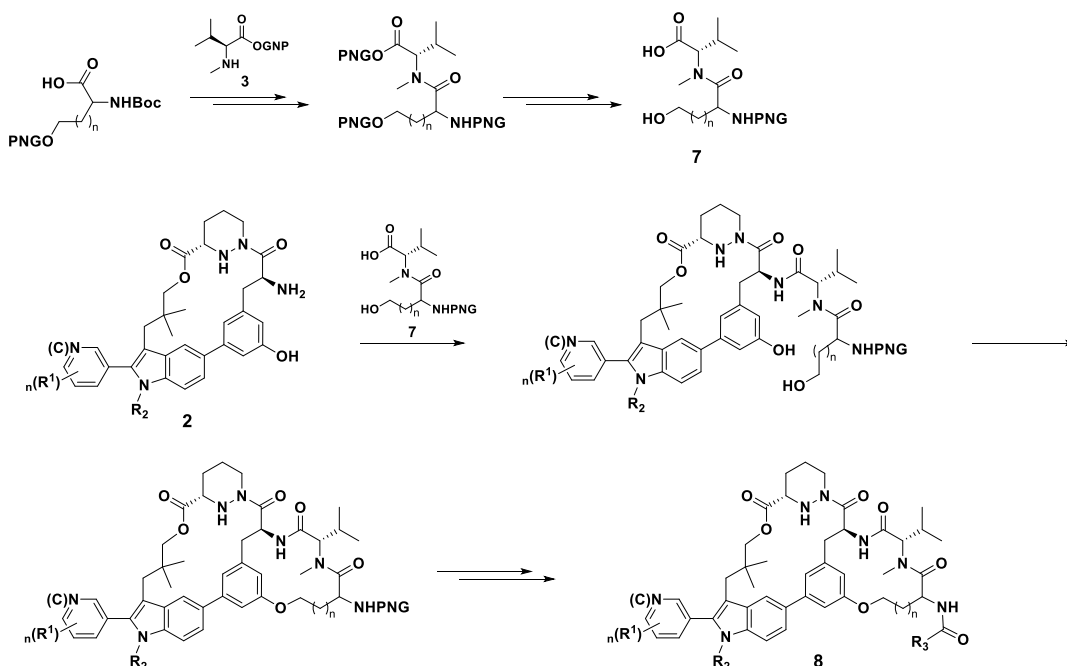
acoplamiento) da como resultado un producto bis-macrocíclico (**5**).

Esquema 2. Síntesis general alternativa de un intermedio de éster macrocíclico (**2**)



Como alternativa, el intermedio de éster macrocíclico (**2**) se puede preparar como se describe en el Esquema 2. Un éster borónico arílico sustituido adecuadamente (**5**) se puede acoplar con un 3-(5-bromo-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol protegido adecuadamente (**6**) en presencia de un catalizador de paladio. A esto le puede seguir la yodación del indol, la desprotección del alcohol y la hidrólisis del éster. El acoplamiento posterior con éster metil (*S*)-piperazínico, la hidrólisis del éster y la macrolactonización pueden dar como resultado un intermedio macrocíclico yodado (**7**). El acoplamiento en presencia de un catalizador de paladio con un éster borónico de arilo sustituido adecuadamente (**8**) y la *N*-alquilación del indol, seguida de una posterior desprotección de amina y fenol, dan como resultado el intermedio (**2**).

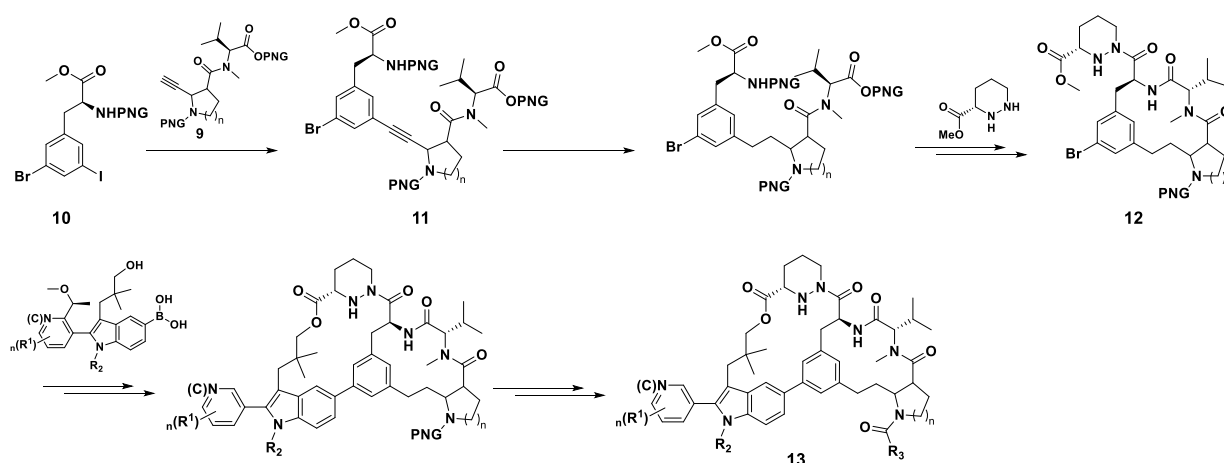
Esquema 3. Síntesis general de bis-macrociclos de amina funcionalizados



En el Esquema 3 se describe una síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados. Un aminoácido hidroxialquilo protegido adecuadamente se puede acoplar con *N*-metil-*L*-valina protegida con *O* (**3**) mediante un reactivo de acoplamiento de péptidos. La desprotección posterior del alcohol y del ácido carboxílico puede producir un intermedio sustituido adecuadamente (**7**).

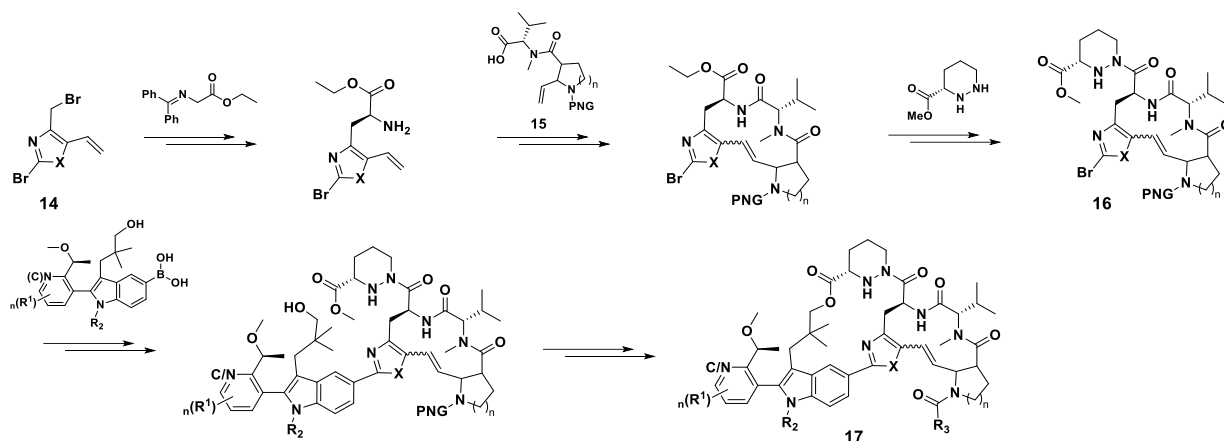
Se puede obtener un intermedio bis-macrocíclico de amina protegida mediante el acoplamiento peptídico del intermedio éster macrocíclico (**2**) con ácido carboxílico (**7**), seguido de la formación de un éter bis-macrocíclico en presencia de trifenilfosfina y un azodicarboxilato. La desprotección y el acoplamiento con un ácido carboxílico sustituido adecuadamente (u otro compañero de acoplamiento) da como resultado un producto bis-macrocíclico final (**8**).

Esquema 4. Síntesis general de bis-macrociclos de amina funcionalizados



En el Esquema 4 se describe una síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados. Un alquino terminal sustituido adecuadamente (**9**) se puede acoplar con un bromoareno yodado sustituido adecuadamente (**10**) en presencia de un catalizador de paladio. La reducción posterior del intermedio aril alquino (**11**) seguida de la desprotección de *N* del aminoácido, la desprotección del ácido carboxílico, la macrociclización en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos, la hidrólisis del éster y el acoplamiento de péptidos con éster de metilo (*S*)-piperazico pueden producir un intermedio macrocíclico (**12**). Luego, se puede obtener un bis-macrociclo funcionalizado (**13**) mediante un acoplamiento mediado por paladio con un 3-(5-boronato-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol adecuadamente sustituido, macrolactonización, desprotección de la amina y acoplamiento de la amina con un ácido carboxílico adecuadamente sustituido (u otro socio de acoplamiento).

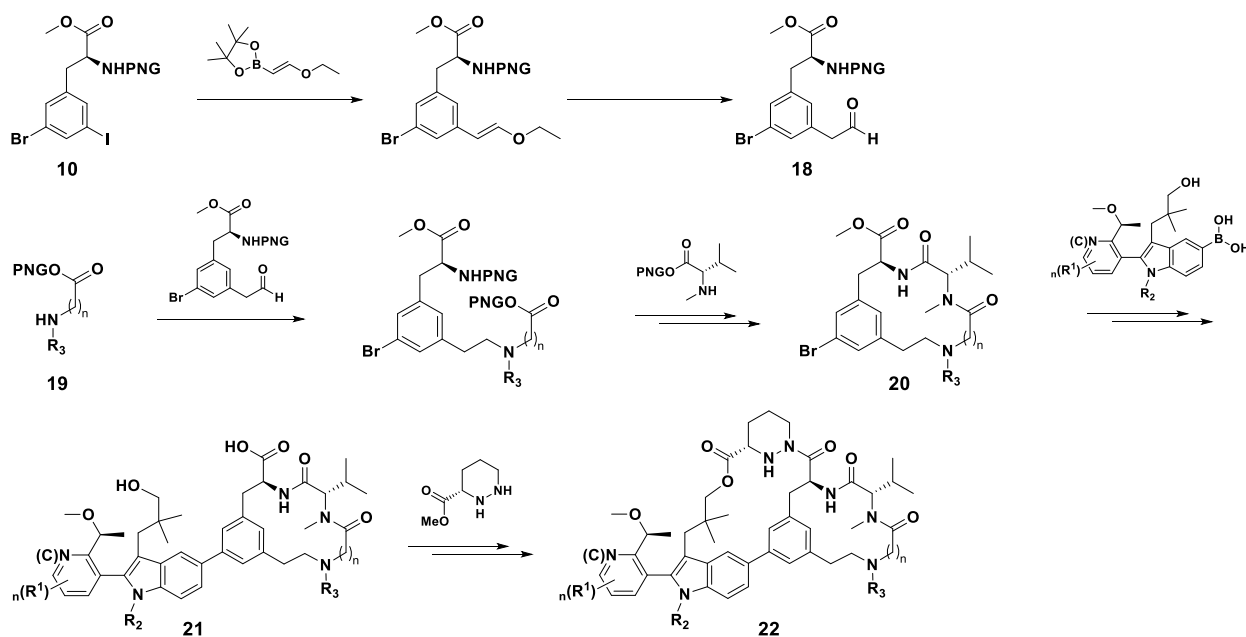
Esquema 5. Síntesis general de bis-macrociclos de amina funcionalizados



En el Esquema 5 se describe una síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados. Un heteroareno de 5 miembros, 2-bromo-4-bromometil-5-etenilo, adecuadamente sustituido (**14**) puede reaccionar con 2-((difeniletilen)amino)acetato de etilo en presencia de una base y un auxiliar quiral. El acoplamiento posterior de amida con una amina cíclica 2-(etenil)-3-(amido) adecuadamente sustituida (**15**), seguido de una reacción de metátesis de olefina, hidrólisis de éster y una reacción de acoplamiento de amida con éster de metilo (S)-piperazico puede producir un macrociclo (**16**).

Luego, se puede obtener un bis-macrociclo de amina funcionalizado (**17**) mediante un acoplamiento mediado por paladio con un 3-(5-boronato-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol adecuadamente sustituido, hidrólisis de éster metílico, macrolactonización, desprotección de la amina y acoplamiento de la amina con un ácido carboxílico adecuadamente sustituido (u otro socio de acoplamiento).

Esquema 6. Síntesis general de bis-macrociclos de amina funcionalizados

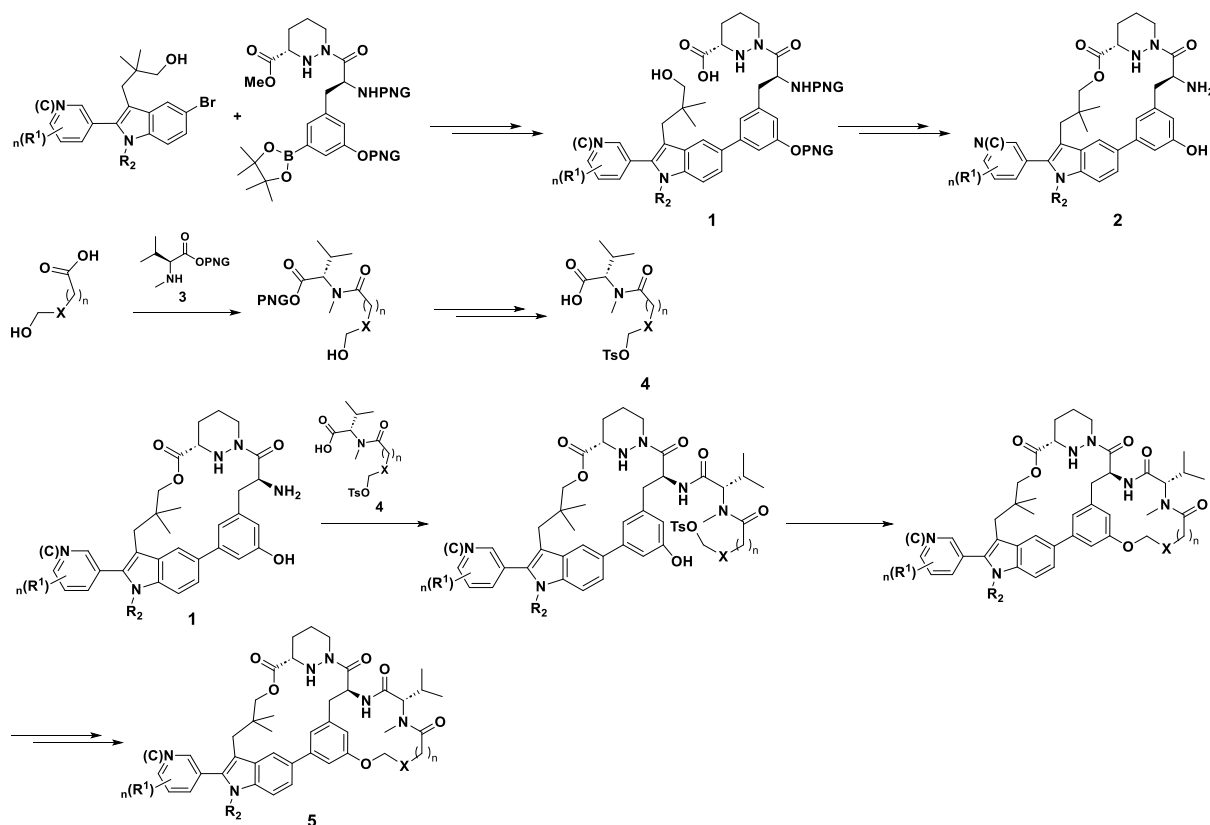


Una síntesis general de bis-macrocielos funcionalizados se describe en el Esquema 6. Un bromoareno yodado (**10**) sustituido adecuadamente puede acoplarse con un éster de boronato de vinilo en presencia de un catalizador de paladio. La hidrólisis del éter vinílico en presencia de ácido puede producir aldehído (**18**).

Un aminoácido protegido con *O* adecuadamente funcionalizado con *N* (**19**) se puede acoplar con un aldehído (**18**) en presencia de ácido y un agente reductor. Esto puede ser seguido por la desprotección del ácido carboxílico y el acoplamiento de una *N*-metil-*L*-valina protegida con *O* (**3**) en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida. Las desprotecciones subsiguientes de carboxilato y amina seguidas de ciclización en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos por hidrólisis pueden producir un intermedio macrocíclico (**20**).

Luego, se puede preparar un intermedio de biarilo sustituido adecuadamente (**21**) en dos pasos mediante el acoplamiento del intermedio (**20**) con un 3-(5-boronato-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol sustituido adecuadamente mediante un acoplamiento mediado por paladio seguido de hidrólisis de éster. El acoplamiento posterior con éster de metilo (*S*)-piperazina mediante un reactivo de acoplamiento de péptidos, hidrólisis del éster y macrolactonización puede producir un bis-macrocielo de amina funcionalizado (**22**).

Esquema 7. Síntesis general de bis-macrocielos funcionalizados

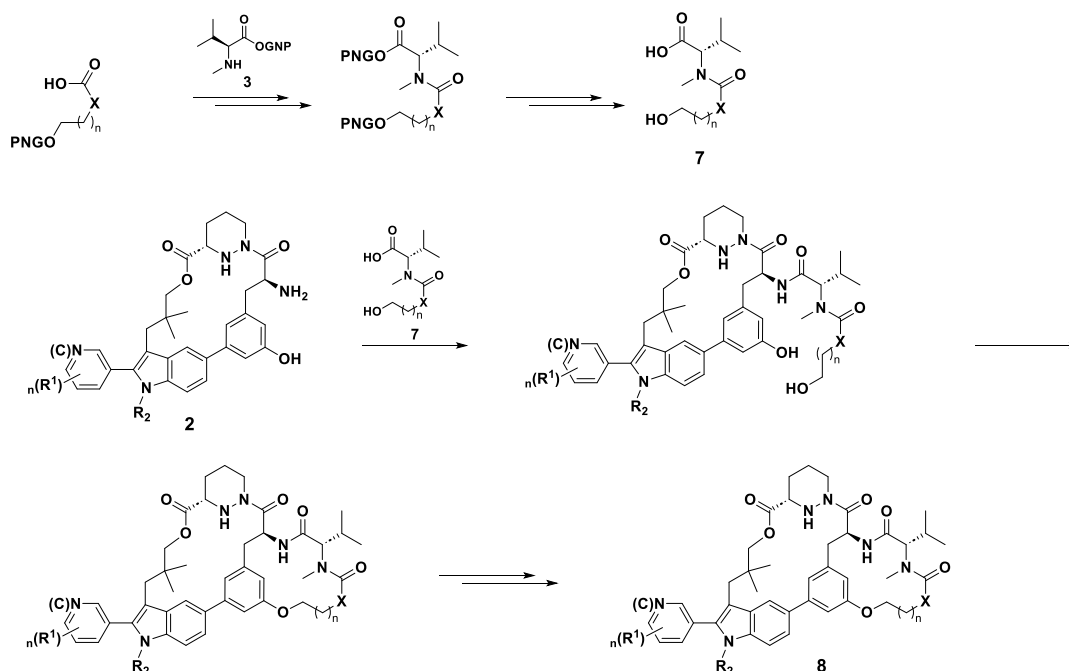


Una síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados se describe en el Esquema 7. Un intermedio de biarilo sustituido adecuadamente (**1**) se puede preparar en una etapa a partir de un intermedio de 3-(5-bromo-2-yodo-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol sustituido adecuadamente y un éster arílico borónico que contiene éster metil piperácico sustituido adecuadamente mediante un acoplamiento mediado por paladio seguido de hidrólisis del éster. La macrolactonización seguida de desprotección de amina y fenol puede producir un éster macrocíclico (**2**).

Se puede preparar un alcohol tosilado sustituido adecuadamente (**4**) mediante el acoplamiento de una *N*-metil-*L*-valina protegida con *O* (**3**) con un carboxilato de hidroxilo sustituido adecuadamente mediante el uso de un reactivo de acoplamiento de péptidos, seguido de la tosilación del alcohol y la desprotección del ácido carboxílico.

Los bis-macrociclos funcionalizados finales pueden luego formarse mediante el acoplamiento peptídico del éster macrocíclico (**1**) con el intermedio (**3**), seguido de la formación de éter macrocíclico en presencia de una base. La desprotección y el acoplamiento con un ácido carboxílico sustituido adecuadamente (u otro compañero de acoplamiento) da como resultado un producto bis-macrocíclico (**5**).

Esquema 8. Síntesis general de bis-macrociclos de amina funcionalizados

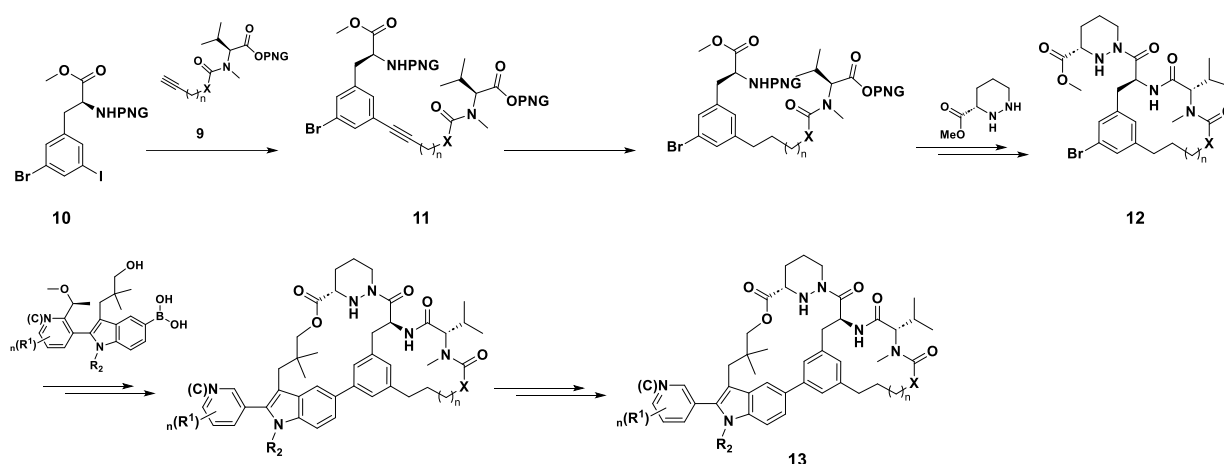


Una síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados se describe en el Esquema 8. Un ácido hidroxialquil carboxílico protegido adecuadamente se puede acoplar con *N*-metil-*L*-valina protegida con *O* (**3**) mediante un reactivo de acoplamiento de péptidos. La desprotección posterior del alcohol y del ácido carboxílico puede producir un intermedio

sustituido adecuadamente (**7**).

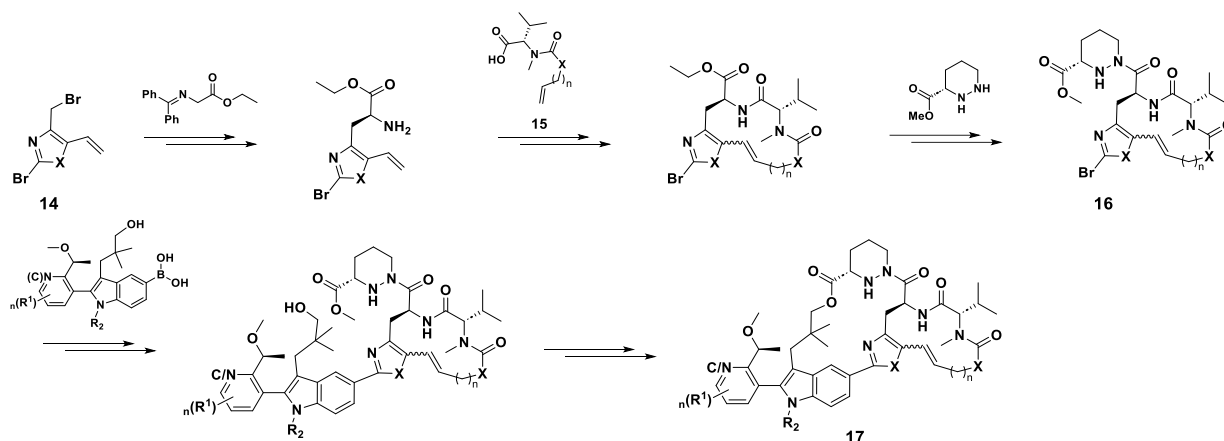
Se puede obtener un intermedio bis-macrocíclico de amina protegida mediante el acoplamiento peptídico del intermedio éster macrocíclico (**2**) con ácido carboxílico (**7**), seguido de la formación de un éter bis-macrocíclico en presencia de trifenilfosfina y un azodicarboxilato. La desprotección y el acoplamiento con un ácido carboxílico sustituido adecuadamente (u otro compañero de acoplamiento) da como resultado un producto bis-macrocíclico final (**8**).

Esquema 9. Síntesis general de bis-macrociolos de amina funcionalizados



Una síntesis general de bis-macrociolos funcionalizados se describe en el Esquema 9. Un alquino terminal sustituido adecuadamente (**9**) se puede acoplar con un bromoareno yodado sustituido adecuadamente (**10**) en presencia de un catalizador de paladio. La reducción posterior del intermedio aril alquino (**11**) seguida de la desprotección de *N* del aminoácido, la desprotección del ácido carboxílico, la macrociclización en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos, la hidrólisis del éster y el acoplamiento de péptidos con éster de metilo (*S*)-piperazico pueden producir un intermedio macrocíclico (**12**). Luego, se puede obtener un bis-macrociclo funcionalizado (**13**) mediante un acoplamiento mediado por paladio con un 3-(5-boronato-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol adecuadamente sustituido, macrolactonización, desprotección de la amina y acoplamiento de la amina con un ácido carboxílico adecuadamente sustituido (u otro socio de acoplamiento).

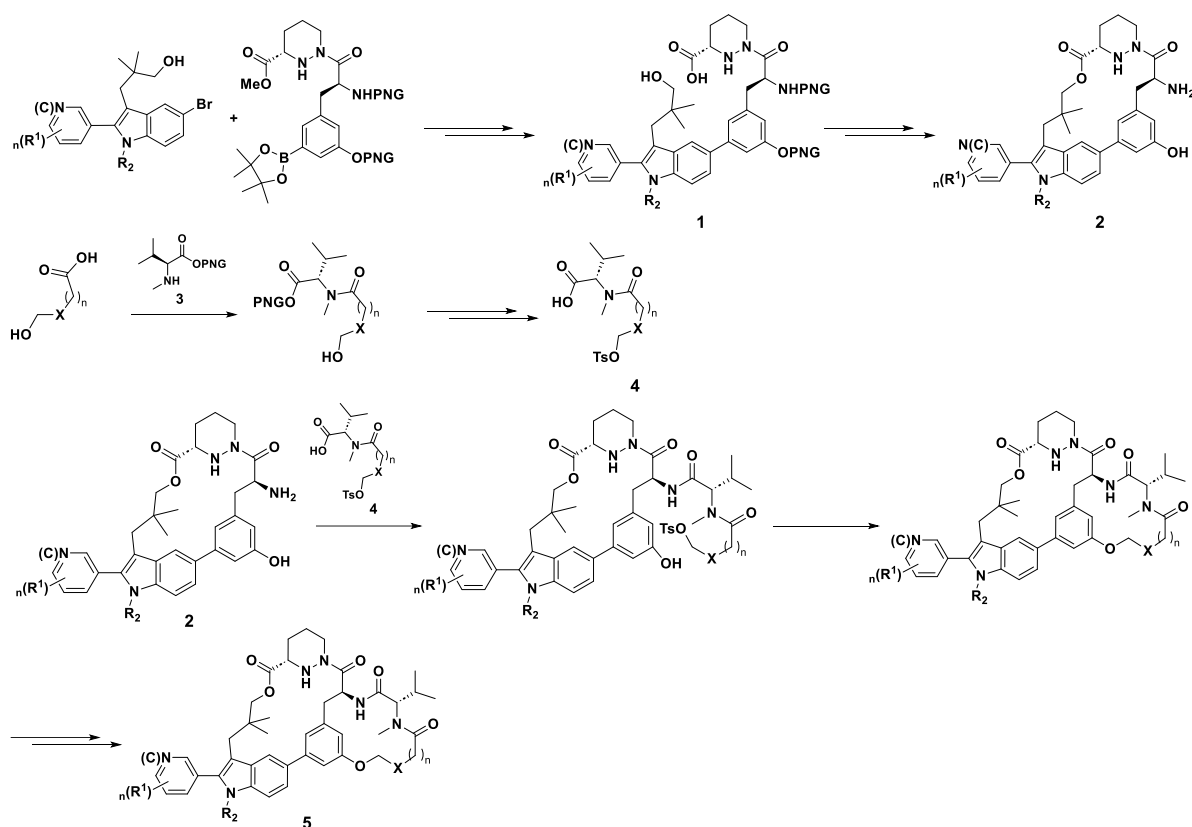
Esquema 10. Síntesis general de bis-macrociolos de amina funcionalizados



Una síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados se describe en el Esquema 10. Un heteroareno de 5 miembros, 2-bromo-4-bromometil-5-etenilo, adecuadamente sustituido (**14**) puede reaccionar con 2-((difeniletilen)amino)acetato de etilo en presencia de una base y un auxiliar quiral. El acoplamiento posterior de amida con una alquenil valina adecuadamente sustituida (**15**), seguido de una reacción de metátesis de olefina, hidrólisis de éster y una reacción de acoplamiento de amida con éster de metilo (S)-piperazico puede producir un macrociclo (**16**).

Luego, se puede obtener un bis-macrociclo de amina funcionalizado (**17**) mediante un acoplamiento mediado por paladio con un 3-(5-boronato-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol adecuadamente sustituido, hidrólisis de éster metílico, macrolactonización, desprotección de la amina y acoplamiento de la amina con un ácido carboxílico adecuadamente sustituido (u otro socio de acoplamiento).

Esquema 11. Síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados

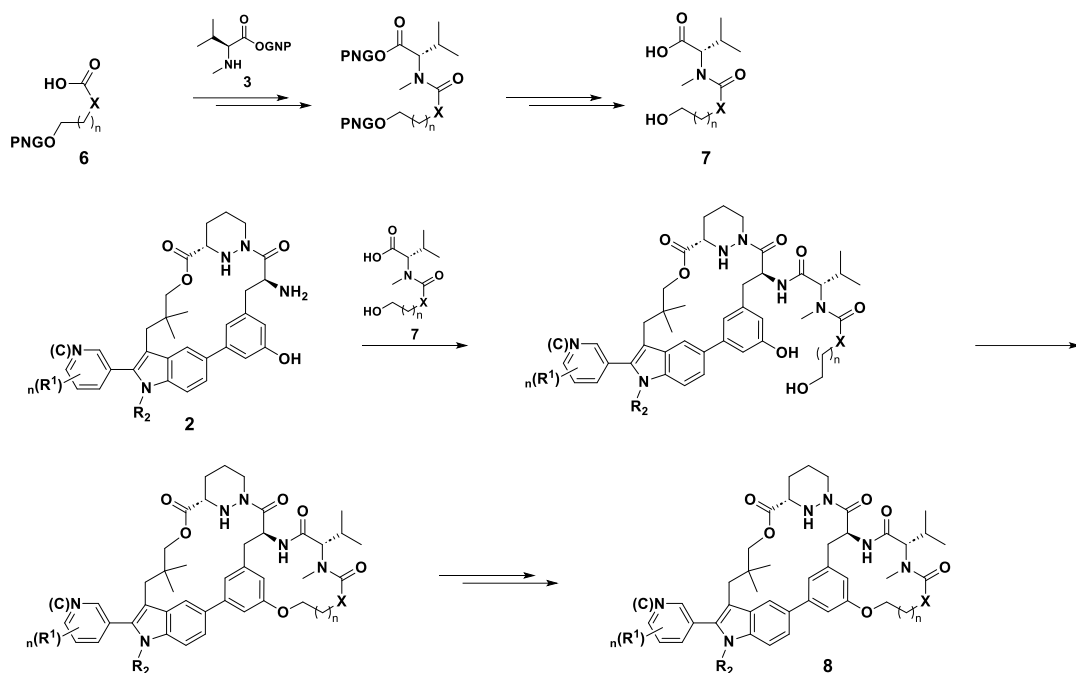


En el Esquema 1 se describe una síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados. Un intermedio de biarilo sustituido adecuadamente (**1**) se puede preparar en una etapa a partir de un intermedio de 3-(5-bromo-2-yodo-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol sustituido adecuadamente y un éster arílico borónico que contiene éster metil piperácico sustituido adecuadamente mediante un acoplamiento mediado por paladio seguido de hidrólisis del éster. La macrolactonización seguida de desprotección de amina y fenol puede producir un éster macrocíclico (**2**).

Se puede preparar un alcohol tosilado sustituido adecuadamente (**4**) mediante el acoplamiento de una *N*-metil-*L*-valina protegida con *O* (**3**) con un carboxilato de hidroxilo sustituido adecuadamente mediante el uso de un reactivo de acoplamiento de péptidos, seguido de la tosilación del alcohol y la desprotección del ácido carboxílico.

Los bis-macrociclos funcionalizados finales pueden luego formarse mediante el acoplamiento peptídico del éster macrocíclico (**2**) con el intermedio (**4**), seguido de la formación de éter macrocíclico en presencia de una base. La desprotección y el acoplamiento con un ácido carboxílico sustituido adecuadamente (u otro compañero de acoplamiento) da como resultado un producto bis-macrocíclico (**5**).

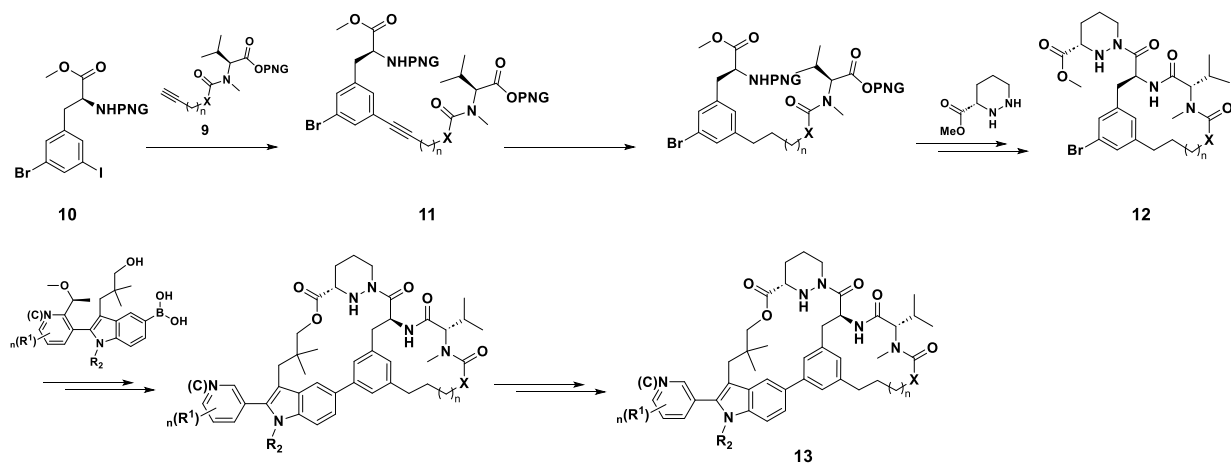
Esquema 12. Síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados



Una síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados se describe en el Esquema 2. Un ácido hidroxialquil carboxílico protegido adecuadamente (**6**) se puede acoplar con *N*-metil-*L*-valina protegida con *O* (**3**) mediante un reactivo de acoplamiento de péptidos. La desprotección posterior del alcohol y del ácido carboxílico puede producir un intermedio sustituido adecuadamente (**7**).

Se puede obtener un intermedio bis-macrocíclico mediante el acoplamiento peptídico del intermedio éster macrocíclico (**2**) con intermedio de ácido carboxílico (**7**), seguido de la formación de un éter bis-macrocíclico en presencia de trifenilfosfina y un azodicarboxilato. La desprotección y el acoplamiento con un ácido carboxílico sustituido adecuadamente (u otro compañero de acoplamiento) da como resultado un producto bis-macrocíclico final (**8**).

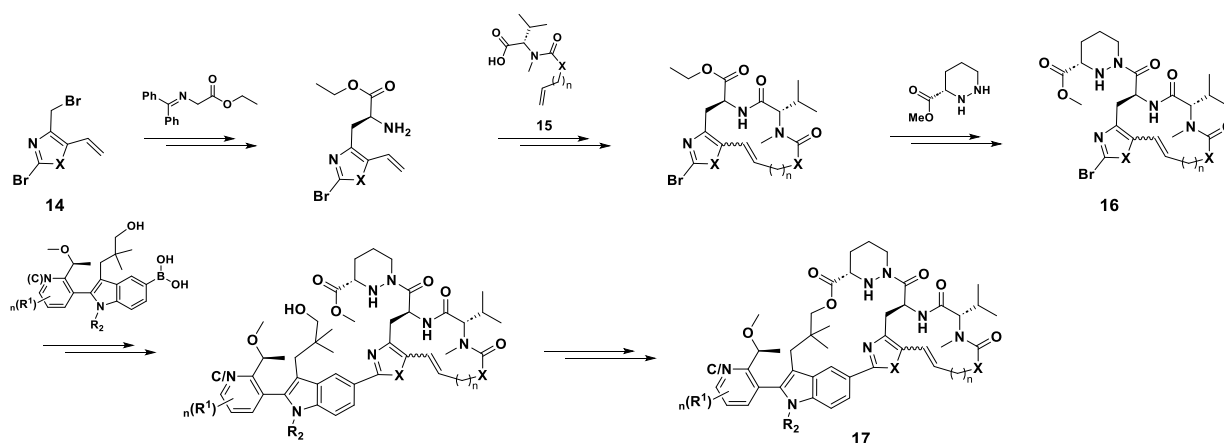
Esquema 13. Síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados



Una síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados se describe en el Esquema 3. Un

alquino terminal sustituido adecuadamente (**9**) se puede acoplar con un bromoareno yodado sustituido adecuadamente (**10**) en presencia de un catalizador de paladio. La reducción posterior del intermedio aril alquino (**11**) seguida de la desprotección de *N* del aminoácido, la desprotección del ácido carboxílico, la macrociclización en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos, la hidrólisis del éster y el acoplamiento de péptidos con éster de metilo (*S*)-piperazico pueden producir un intermedio macrocíclico (**12**). Luego, se puede obtener un bis-macrocielo funcionalizado (**13**) mediante un acoplamiento mediado por paladio con un 3-(5-boronato-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol adecuadamente sustituido, macrolactonización, desprotección de la amina y acoplamiento de la amina con un ácido carboxílico adecuadamente sustituido (u otro socio de acoplamiento).

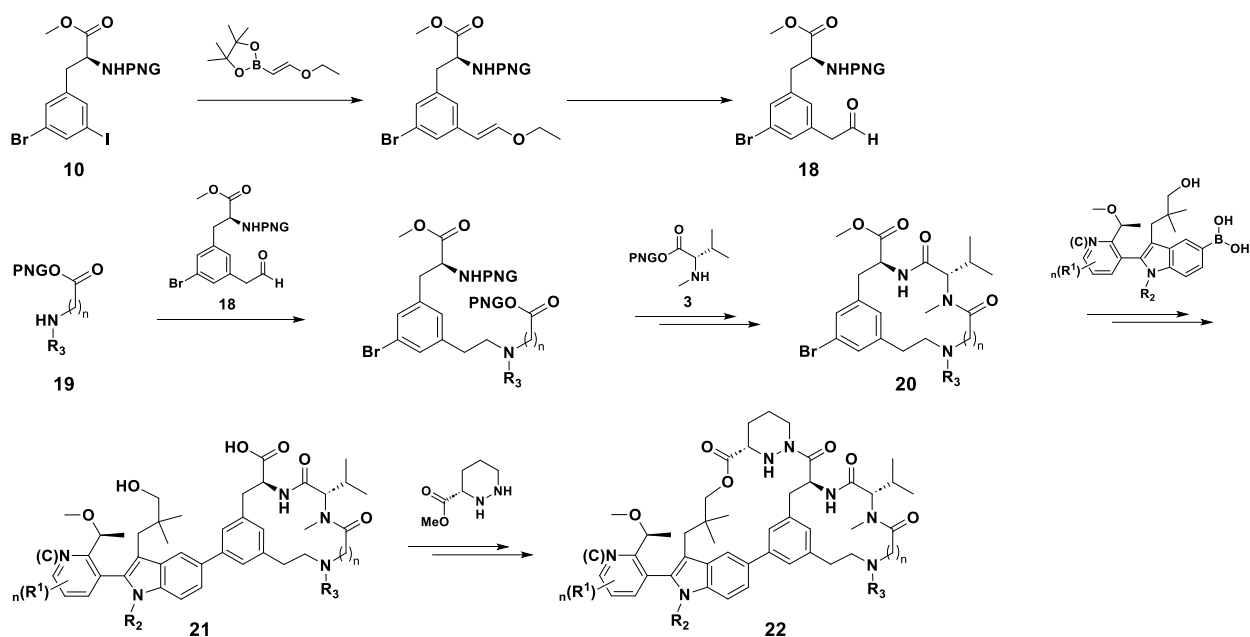
Esquema 14. Síntesis general de bis-macrocielos funcionalizados



Una síntesis general de bis-macrocielos funcionalizados se describe en el Esquema 4. Un heterociclo de 5 miembros, 2-bromo-4-bromometil-5-etenoil, adecuadamente sustituido (**14**) puede reaccionar con 2-((difeniletilen)amino)acetato de etilo en presencia de una base y un auxiliar quiral. El acoplamiento posterior de amida con un alquenoil valina adecuadamente sustituido (**15**), seguido de una reacción de metátesis de olefina, hidrólisis de éster y una reacción de acoplamiento de amida con éster de metilo (*S*)-piperazico puede producir un macrocielo (**16**).

Luego, se puede obtener un bis-macrocielo funcionalizado (**17**) mediante un acoplamiento mediado por paladio con un 3-(5-boronato-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol adecuadamente sustituido, hidrólisis de éster metílico, macrolactonización, desprotección de la amina y acoplamiento de la amina con un ácido carboxílico adecuadamente sustituido (u otro socio de acoplamiento).

Esquema 15. Síntesis general de bis-macrocielos funcionalizados

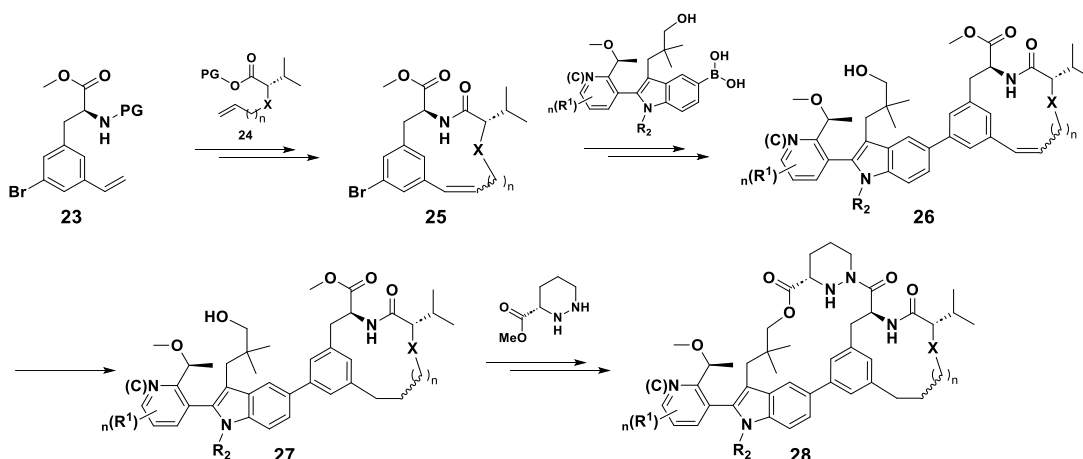


Una síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados se describe en el Esquema 5. Un bromoareno yodado (**10**) sustituido adecuadamente puede acoplarse con un éster de boronato de vinilo en presencia de un catalizador de paladio. La hidrólisis del éter vinílico en presencia de ácido puede producir aldehído (**18**).

Un aminoácido protegido con *O* adecuadamente funcionalizado con *N* (**19**) se puede acoplar con un aldehído (**18**) en presencia de ácido y un agente reductor. Esto puede ser seguido por la desprotección del ácido carboxílico y el acoplamiento de una *N*-metil-*L*-valina protegida con *O* (**3**) en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida. Las desprotecciones subsiguientes de carboxilato y amina seguidas de ciclización en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos pueden producir un intermedio macrocíclico (**20**).

Luego, se puede preparar un intermedio de biarilo sustituido adecuadamente (**21**) en dos pasos mediante el acoplamiento del intermedio (**20**) con un 3-(5-boronato-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol sustituido adecuadamente mediante un acoplamiento mediado por paladio seguido de hidrólisis de éster. El acoplamiento posterior con éster de metilo (*S*)-piperazina mediante un reactivo de acoplamiento de péptidos, hidrólisis del éster y macrolactonización puede producir un bis-macrociclo de amina funcionalizado (**22**).

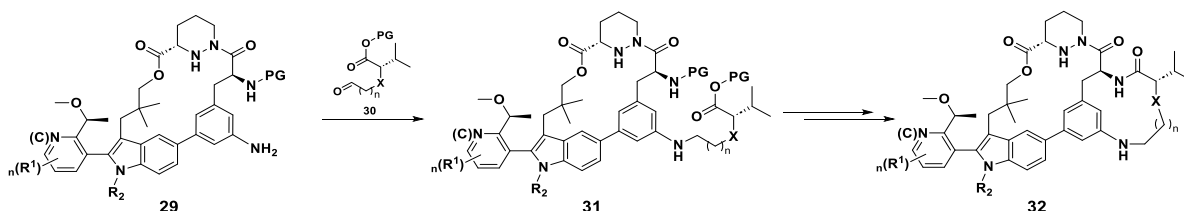
Esquema 16. Síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados



Una síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados se describe en el Esquema 6. Un bromoareno de vinilo sustituido adecuadamente (**23**) puede acoplarse con un ácido carboxílico protegido con O funcionalizado adecuadamente que contenga un alqueno terminal (**24**) en presencia de un catalizador de metátesis de olefinas. La desprotección subsiguiente de ácido carboxílico y las desprotecciones de amina seguidas por acoplamiento de péptidos en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos pueden producir un intermedio macrocíclico (**25**).

Luego, se puede preparar un intermedio de biarilo sustituido adecuadamente (**26**) en dos pasos mediante el acoplamiento del intermedio (**25**) con un 3-(5-boronato-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol sustituido adecuadamente mediante un acoplamiento mediado por paladio seguido de hidrólisis de éster. La reducción de alquenos en presencia de H_2 y un catalizador de hidrogenación de metales de transición apropiado seguida de hidrólisis de éster puede producir un intermedio (**27**). El acoplamiento posterior con éster de metilo (S)-piperazina mediante un reactivo de acoplamiento de péptidos, hidrólisis del éster y macrolactonización puede producir un bis-macrociclo funcionalizado (**28**).

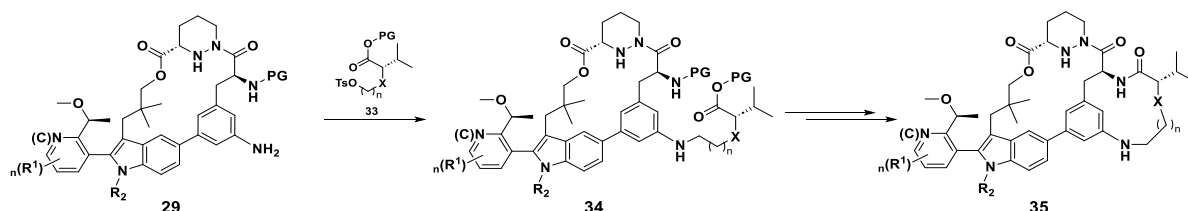
Esquema 17. Síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados



Una síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados se describe en el Esquema 7. Un macrocíclico de anilina sustituido adecuadamente (**29**) puede acoplarse con un ácido carboxílico protegido con O funcionalizado adecuadamente que contiene un aldehído (**30**) mediante una aminación reductiva en presencia de ácido y un agente reductor para formar

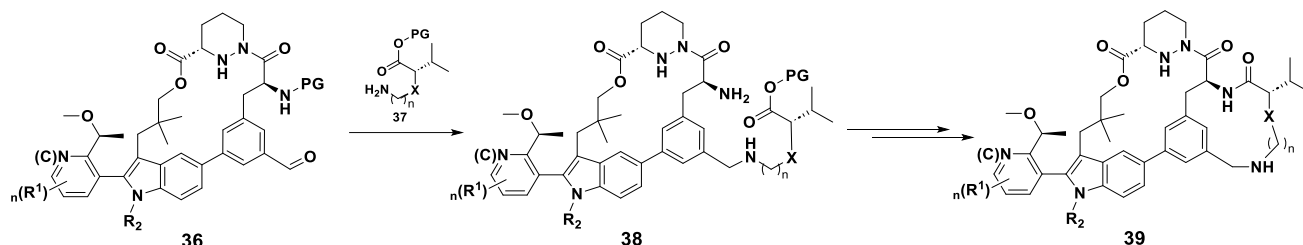
un intermediario (**31**). Las desprotecciones subsiguientes de carboxilato y amina seguidas de macrociclización en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos pueden producir bis-macrociclo de anilina funcionalizado (**32**).

Esquema 18. Síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados



Una síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados se describe en el Esquema 8. Un macrocíclico de anilina sustituido adecuadamente (**29**) puede acoplarse con un ácido carboxílico protegido con O funcionalizado adecuadamente que contiene un tosilato (**33**) en presencia de una base para formar un intermediario (**34**). Las desprotecciones subsiguientes de carboxilato y amina seguidas de macrociclización en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos pueden producir bis-macrociclo de anilina (**35**).

Esquema 19. Síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados



Una síntesis general de bis-macrociclos funcionalizados se describe en el Esquema 9. Un macrocíclico de benzaldehído sustituido adecuadamente (**36**) puede acoplarse con un ácido carboxílico protegido con O funcionalizado adecuadamente que contiene una amina (**37**) a través de una aminación reductiva en presencia de ácido y un agente reductor para formar un intermediario (**38**). Las desprotecciones subsiguientes de carboxilato y amina seguidas de macrociclización en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos pueden producir bis-macrociclo de amina bencílica funcionalizado (**39**).

En cualquier modalidad descrita en la presente, un compuesto de la presente invención puede modificarse con un sustituyente tal y como se encuentra en cualquiera de las siguientes solicitudes mediante el uso de metodologías descritas en estas solicitudes en combinación con métodos proporcionados en la presente y conocidos por los expertos en la técnica: WO 2024/060966, WO 2024/017859, WO 2024/008834, WO 2024/008610, WO

2023/232776, WO 2023/208005, WO 2023/086341, WO 2023/025832, WO 2023/015559, CN 117720556, CN 117720555, CN 117720554, CN 117534687, CN 117534685 y CN 117534684, cada una de las cuales se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

Composiciones farmacéuticas y métodos de uso

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

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

En algunas modalidades, un compuesto está presente en una composición farmacéutica en una cantidad de dosificación unitaria adecuada para la administración en un régimen terapéutico que muestra una probabilidad significativa desde el punto de vista estadístico de lograr un efecto terapéutico predeterminado cuando se administra a una población relevante. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluidas aquellas adaptadas para lo siguiente: administración oral, por ejemplo, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), tabletas, por ejemplo, aquellas destinadas a absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; aplicación tópica, por ejemplo, como crema, pomada o parche o aerosol de liberación controlada aplicado a la piel, los pulmones o la cavidad bucal; intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como pesario, crema o espuma; sublingualmente; ocularmente; transdérmicamente; o por vía nasal, pulmonar y a otras superficies mucosas.

Un “excipiente farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la presente, hace referencia a cualquier ingrediente inactivo (por ejemplo, un vehículo capaz de suspender o disolver el compuesto activo), que tiene las propiedades de ser no tóxico y no inflamatorio

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

Los compuestos descritos en la presente, ya sea establecido expresamente o no, pueden proporcionarse o utilizarse en forma de sal, por ejemplo, una forma de la sal farmacéuticamente aceptable, a menos que se establezca expresamente lo contrario. El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellas sales de los compuestos descritos en la presente que, dentro del ámbito del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y otros animales sin una toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y que son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son conocidas en la técnica. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables se describen en: Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 y en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Eds. P.H. Stahl y C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Las sales se pueden preparar in situ durante el

aislamiento y la purificación final de los compuestos descritos en este documento o por separado haciendo reaccionar el grupo de base libre con un ácido orgánico adecuado.

Los compuestos de la invención pueden tener grupos ionizables de modo que sean capaces de prepararse como sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden ser sales de adición de ácido que implican ácidos inorgánicos u orgánicos o las sales pueden, en el caso de las formas ácidas de los compuestos de la invención, prepararse a partir de bases inorgánicas u orgánicas. En algunas modalidades, los compuestos se preparan o se utilizan como sales farmacéuticamente aceptables preparadas como productos de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Los ácidos y las bases farmacéuticamente aceptables adecuadas son conocidas en la técnica, tales como ácidos clorhídricos, sulfúricos, bromhídricos, acéticos, lácticos, cítricos o tartáricos para formar sales de adición de ácido e hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, cafeína, diversas aminas y similares para formar sales básicas. Se conocen en la técnica los métodos para la preparación de las sales apropiadas.

Las sales de adición de ácido representativas incluyen sales de acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, 2-hidroxil-etanosulfonato opcionalmente sustituido, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos, que incluyen, de modo no taxativo, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares.

Como se usa en la presente, el término "sujeto" se refiere a cualquier miembro del reino animal. En algunas modalidades, "sujeto" se refiere a seres humanos, en cualquier etapa de desarrollo. En algunas modalidades, "sujeto" se refiere a un paciente humano. En algunas modalidades, "sujeto" se refiere a animales no humanos. En algunas modalidades, el animal no humano es un mamífero (por ejemplo, un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, una oveja, ganado, un primate o un cerdo). En algunas

modalidades, los sujetos incluyen, de modo no taxativo, mamíferos, aves, reptiles, anfibios, peces o gusanos. En algunas modalidades, un sujeto puede ser un animal transgénico, animal genéticamente modificado o un clon.

Como se usa en la presente, la expresión “forma de dosificación” hace referencia a una unidad físicamente independiente de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) para la administración a un sujeto. Cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto. En algunas modalidades, dicha cantidad es una cantidad de dosificación unitaria (o una fracción completa de esta) apropiada para la administración de acuerdo con un esquema posológico que se ha determinado que se correlaciona con un resultado deseado o beneficioso cuando se administra a una población pertinente (es decir, con un esquema posológico terapéutico). Los expertos en la técnica apreciarán que la cantidad total de una composición terapéutica o compuesto administrados a un sujeto particular es determinada por uno o más médicos tratantes y puede implicar la administración de múltiples formas de dosificación.

Tal como se usa en la presente, la expresión “régimen de dosificación” hace referencia a un conjunto de dosis unitarias (típicamente más de una) que se administran individualmente a un sujeto, típicamente separadas por plazos temporales. En algunas modalidades, un compuesto terapéutico dado (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) tiene un régimen de dosificación recomendado, que puede implicar una o más dosis. En algunas modalidades, un régimen de dosificación comprende una pluralidad de dosis, cada una separada de la otra por un período de tiempo de la misma longitud; en algunas modalidades, un régimen de dosificación comprende una pluralidad de dosis y al menos dos períodos de tiempo diferentes que separan las dosis individuales. En algunas modalidades, todas las dosis dentro de un régimen de dosificación tienen la misma cantidad de dosis unitaria. En algunas modalidades, las diferentes dosis dentro de un régimen de dosificación tienen distintas cantidades. En algunas modalidades, un régimen de dosificación comprende una primera dosis con una primera cantidad de dosificación, seguida por una o más dosis adicionales con una segunda cantidad de dosificación distinta de la primera cantidad de dosificación. En algunas modalidades, un régimen de dosificación comprende una primera dosis en una primera cantidad de dosificación, seguida por una o más dosis adicionales en una segunda cantidad de dosificación igual a la primera cantidad de dosificación. En algunas modalidades, un régimen de dosificación se correlaciona con un resultado deseado o beneficioso cuando se administra en una población relevante (es decir, es un régimen de dosificación terapéutico).

Un “régimen terapéutico” hace referencia a un régimen de dosificación cuya administración a través de una población relevante puede correlacionarse con un resultado terapéutico deseado o favorable.

El término “tratamiento” (también “tratar” o “que trata”), en su sentido más amplio, se refiere a cualquier administración de una sustancia (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) que alivie, mejore, aminore, inhiba, retrase la aparición, reduzca la gravedad o reduzca la incidencia de forma parcial o completa de uno o más síntomas, características o causas de una enfermedad, trastorno o afección particular. En algunas modalidades, ese tratamiento puede administrarse a un sujeto que no presente señales de la enfermedad, trastorno o afección pertinente o de un sujeto que presente solamente señales iniciales de la enfermedad, trastorno o afección. De manera alternativa o adicional, en algunas modalidades, el tratamiento puede administrarse a un sujeto que presenta una o más señales establecidas de la enfermedad, trastorno o afección relevante. En algunas modalidades, el tratamiento puede ser de un sujeto al que se le diagnosticó que padece la enfermedad, trastorno o afección relevante. En algunas modalidades, el tratamiento puede ser de un sujeto que se sabe que tiene uno o más factores de susceptibilidad con correlación estadística con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, trastorno o afección relevante.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” hace referencia a una cantidad que es suficiente, cuando se administra a una población que padece o es susceptible a una enfermedad, trastorno o afección de acuerdo con un régimen de dosificación terapéutica, para tratar la enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz es una que reduce la incidencia o gravedad, o retrasa el origen, de uno o más síntomas de una enfermedad, trastorno o afección. Los expertos en la técnica apreciarán que la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” no requiere de hecho que se logre un tratamiento satisfactorio en un individuo en particular. Más bien, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser aquella cantidad que proporcione una respuesta farmacológica deseada particular en una cantidad significativa de sujetos cuando se administra a pacientes que necesitan tal tratamiento. Se entiende específicamente que determinados sujetos pueden, de hecho, ser “refractarios” a una “cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico”. En algunas modalidades, la referencia a una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una referencia a una cantidad según se mide en uno o más tejidos (por ejemplo, un tejido afectado por la enfermedad, trastorno o afección) o fluidos (por ejemplo, sangre, saliva, suero, sudor, lágrimas, orina) específicos. Los expertos

en la técnica comprenderán que, en algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz puede formularse o administrarse en una única dosis. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz puede formularse o administrarse en múltiples dosis, por ejemplo, como parte de un régimen de dosificación.

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

Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con los métodos de mezcla, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y las composiciones farmacéuticas de la presente pueden contener de alrededor de 0,1 % a alrededor de 99 %, de alrededor de 5 % a alrededor de 90 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 20 % del compuesto de la presente invención, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en peso o volumen. En algunas modalidades, los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, descrito en la presente puede estar presente en cantidades que ascienden a 1-95 % en peso del peso total de una composición, como una composición farmacéutica.

La composición se puede proporcionar en una forma de dosificación que sea adecuada para administración intraarticular, oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular), rectal, cutánea, subcutánea, tópica, transdérmica, sublingual, nasal, vaginal, intravesicular, intrauretral, intratecal, epidural, auricular u ocular, o mediante inyección, inhalación o contacto directo con la mucosa nasal, genitourinaria, reproductiva u oral. Por lo tanto, la composición farmacéutica puede presentarse en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles que incluyen hidrogeles, pastas, ungüentos, cremas, yesos, pociones, dispositivos de suministro osmótico, supositorios, enemas, inyectables, implantes, pulverizadores, preparaciones adecuadas para suministro iontoforético, o aerosoles. Las composiciones se pueden formular de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Como se usa en la presente, el término “administración” se refiere a la administración de

una composición (por ejemplo, un compuesto o una preparación que incluye un compuesto como se describe en la presente) a un sujeto o sistema. La administración a un sujeto animal (por ejemplo, a un ser humano) puede ser por cualquier vía adecuada. Por ejemplo, en algunas modalidades, la administración puede ser bronquial (lo que incluye mediante instilación bronquial), bucal, enteral, interdérmica, intraarterial, intradérmica, intragástrica, intramedular, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intraventricular, mucosa, nasal, oral, rectal, subcutánea, sublingual, tópica, traqueal (lo que incluye mediante instilación intratraqueal), transdérmica, vaginal o vítrea.

Las formulaciones se pueden preparar de una manera adecuada para la administración sistémica o la administración tópica o local. Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para inyección (por ejemplo, inyección intramuscular, intravenosa o subcutánea) o se pueden preparar para administración transdérmica, transmucosa u oral. En general, una formulación incluirá un diluyente, así como, en algunos casos, adyuvantes, amortiguadores, conservantes y similares. Los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden administrarse también en composiciones liposómicas o como microemulsiones.

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

También se han desarrollado varios sistemas de liberación sostenida para fármacos. Ver, por ejemplo, patente estadounidense No. 5,624,677.

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

Cada compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, se puede formular de diversas formas conocidas en la técnica. Por ejemplo, el primer y segundo agente de la terapia combinada pueden formularse juntos o por separado. En la presente se describen otras modalidades de terapia de combinación.

Los agentes formulados individualmente o por separado pueden envasarse juntos como un kit. Ejemplos no taxativos incluyen, de modo no taxativo, kits que contienen, por ejemplo, dos píldoras, una píldora y un polvo, un supositorio y un líquido en un recipiente, dos cremas tópicas, etc. El kit puede incluir componentes opcionales que ayudan a la administración de la dosis unitaria a los sujetos, tales como recipientes para reconstituir formas en polvo, jeringas para inyección, sistemas de administración IV personalizados, inhaladores, etc. De manera adicional, el kit de dosis unitaria puede contener instrucciones para la preparación y administración de las composiciones. El kit puede fabricarse como una dosis unitaria de un único uso para un sujeto, múltiples usos para un sujeto en particular (a una dosis constante o en la que los compuestos individuales, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden variar en potencia según avanza el tratamiento); o el kit puede contener múltiples dosis adecuadas para su administración a múltiples sujetos (“envasado a granel”).

Los componentes del kit pueden ponerse en cajas, blísteres, botellas, tubos y similares.

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

Se pueden mezclar dos o más compuestos en un comprimido, cápsula u otro vehículo, o se pueden dividir. En un ejemplo, el primer compuesto está contenido en el interior del comprimido y el segundo compuesto se encuentra en el exterior, de forma tal que se libere una parte sustancial del segundo compuesto antes de la liberación del primer compuesto.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como comprimidos

masticables o como cápsulas de gelatina dura, donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte (por ejemplo, almidón de papa, lactosa, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín) o como cápsulas de gelatina blanda, donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva. Los polvos, granulados y gránulos se pueden preparar usando los ingredientes mencionados anteriormente en comprimidos y cápsulas de manera convencional usando, por ejemplo, un mezclador, un aparato de lecho fluido o un equipo de secado por atomización.

La liberación controlada de disolución o difusión se puede lograr mediante el recubrimiento adecuado de una formulación de compuestos en forma de comprimido, cápsula, gránulo o granulado o mediante la incorporación del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en una matriz apropiada. Un recubrimiento de liberación controlada puede incluir una o más de las sustancias de recubrimiento mencionadas anteriormente o, por ejemplo, laca, cera de abejas, glycowax, cera de ricino, cera de carnaúba, alcohol estearílico, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerol, etilcelulosa, resinas acrílicas, ácido dlpoliláctico, butirato de acetato de celulosa, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, vinil pirrolidona, polietileno, polimetacrilato, metilmetacrilato, 2hidroximetacrilato opcionalmente sustituido, hidrogeles de metacrilato, 1,3-butilenglicol, metacrilato de etilenglicol o polietilenglicoles. En una formulación de matriz de liberación controlada, el material de matriz también puede incluir, por ejemplo, metilcelulosa hidratada, cera de carnauba y alcohol estearílico, carbopol 934, silicona, triestearato de glicerilo, acrilato de metilo-metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo, polietileno o fluorocarbono halogenado.

Las formas líquidas en las cuales se pueden incorporar los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y las composiciones de la presente invención para la administración oral incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elíxires y vehículos farmacéuticos similares.

Generalmente, cuando se administra a un ser humano, la dosis oral de cualquiera de los compuestos de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, dependerá de la naturaleza del compuesto y puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica. Una dosificación puede ser, por ejemplo, de alrededor de 0,001 mg a alrededor de 2000 mg por día, de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg por día, de alrededor de 5

mg a alrededor de 500 mg por día, de alrededor de 100 mg a alrededor de 1500 mg por día, alrededor de 500 mg a alrededor de 1500 mg por día, alrededor de 500 mg a alrededor de 2000 mg por día, o cualquier intervalo derivable de allí.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender además un compuesto adicional que tiene actividad antiproliferativa. Dependiendo del modo de administración, los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se formularán en composiciones adecuadas para permitir una fácil administración. Cada compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de una terapia combinada, se puede formular de diversas formas conocidas en la técnica. Por ejemplo, el primer y segundo agente de la terapia combinada pueden formularse juntos o por separado. Deseablemente, los agentes primero y segundo se formulan juntos para la administración simultánea o casi simultánea de los agentes.

Se reconocerá que los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular y emplear junto con terapias, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticas se pueden formular o administrar simultánea, anterior o posteriormente a uno o más productos terapéuticos o procedimientos médicos deseados distintos. La combinación particular de terapias (productos terapéuticos o procedimientos) para emplear en un régimen combinado tendrá en cuenta la compatibilidad de los productos o procedimientos deseados con el efecto terapéutico deseado que se pretende alcanzar. También se reconocerá que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno, o pueden lograr efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso).

La administración de cada fármaco en una terapia de combinación, como se describe en la presente, independientemente puede realizarse una a cuatro veces por día de un día a un año, y puede ser incluso durante el resto de la vida del sujeto. Se puede indicar la administración crónica a largo plazo.

Métodos de uso

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

Por consiguiente, también se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende tal compuesto o sal. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer pancreático, cáncer de apéndice, melanoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de intestino delgado, cáncer ampular, cáncer de células germinales, cáncer cervical, cáncer de origen primario desconocido, cáncer endometrial, cáncer esofagogástrico, cáncer neuroendócrino GI, cáncer de ovario, cáncer de tumor estromal cordón sexual, cáncer hepatobiliar, o cáncer de vejiga. En algunas modalidades, el cáncer es apendicular, endometrial o melanoma. También se proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con la proteína Ras en un sujeto que lo necesite, donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprenda dicho compuesto o sal.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de estos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos o sales, y métodos proporcionados en la presente pueden usarse para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres que incluyen tumores como carcinomas de pulmón, próstata, mama, cerebro, piel, cervicales, carcinomas testiculares, etc. Más particularmente, los cánceres que pueden tratarse por los compuestos o sales de estos, las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos o sales, y métodos de la invención incluyen, entre otros tipos de tumores como carcinomas astrocíticos, mama, cervical, colorrectal, endometrial, esofágico, gástrico, cabeza y cuello, hepatocelular, laringe, pulmón, oral, ovario, próstata y tiroideos y sarcomas. Otros cánceres incluyen, por ejemplo:

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

De pulmón, por ejemplo: carcinoma broncogénico (célula escamosa, de células pequeñas no diferenciado, macrocítico no diferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma;

Gastrointestinales, por ejemplo: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinooma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma,

tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomioma);

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

De hígado, por ejemplo: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular y hemangioma;

Del tracto biliar, por ejemplo: carcinoma de vesícula biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma;

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

Del sistema nervioso, por ejemplo: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la espina dorsal, neurofibromatosis tipo 1, meningioma, glioma, sarcoma);

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

Hematológico, por ejemplo: sanguíneo (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas (por

ejemplo, mielofibrosis y neoplasias mieloproliferativas), mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno);

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

De las glándulas suprarrenales, por ejemplo: neuroblastoma.

En algunas modalidades, la proteína Ras es de tipo salvaje (Ras^{WT}). Por consiguiente, en algunas modalidades, un compuesto de la presente invención se emplea en un método para tratar a un paciente que tiene un cáncer, que comprende una Ras^{WT} (por ejemplo, K-Ras^{WT}, H-Ras^{WT} o N-Ras^{WT}). En algunas modalidades, la proteína Ras es una amplificación de Ras (por ejemplo, K-Ras^{amp}). Por consiguiente, en algunas modalidades, un compuesto de la presente invención se emplea en un método para tratar a un paciente que tiene un cáncer, que comprende una Ras^{amp} (K-Ras^{amp}, H-Ras^{amp} o N-Ras^{amp}). En algunas modalidades, el cáncer comprende una mutación de Ras, tal como una mutación de Ras descrita en la presente. En algunas modalidades, una mutación se selecciona de:

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

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

(c) los siguientes mutantes N-Ras: Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S, G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I, A146V, o A59T, y combinaciones de estos;

o una combinación de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, el cáncer comprende una mutación de Ras seleccionada del grupo que consiste en G12C, G12D, G13C, G12V, G13D, G12R, G12S, Q61H, Q61K, Q61R y Q61L. En algunas modalidades, el cáncer comprende una mutación de K-ras que es Q61H. En algunas modalidades, el cáncer comprende una mutación de N-Ras seleccionada del grupo que consiste en G12C, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P y Q61R. En algunas modalidades, el cáncer comprende una mutación de H-Ras seleccionada del grupo que consiste en Q61H y Q61L. En algunas modalidades, el cáncer comprende una mutación de K-ras que es Q61H. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención inhibe más de un mutante de Ras. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención inhibe Ras^{WT} además de una

o más mutaciones de Ras adicionales (por ejemplo, K-, H- o N-Ras^{WT} y K-Ras G12D, G12V, G12C, G13D, G12R, G12A, Q61H, G12S, A146T, G13C, Q61L, Q61R, K117N, A146V, G12F, Q61K, L19F, Q22K, V14I, A59T, A146P, G13R, G12L, o G13V; K, H o N-Ras^{WT} y H-Ras Q61R, G13R, Q61K, G12S, Q61L, G12D, G13V, G13D, G12C, K117N, A59T, G12V, G13C, Q61H, G13S, A18V, D119N, G13N, A146T, A66T, G12A, A146V, G12N, o G12R; o K, H o N-Ras^{WT} y N-Ras Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S, G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I, A146V, o A59T). En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención inhibe Ras^{amp} además de una o más mutaciones de Ras adicionales (por ejemplo, K-, H- o N-Ras^{amp} y K-Ras G12D, G12V, G12C, G13D, G12R, G12A, Q61H, G12S, A146T, G13C, Q61L, Q61R, K117N, A146V, G12F, Q61K, L19F, Q22K, V14I, A59T, A146P, G13R, G12L, o G13V; K, H o N-Ras^{amp} y H-Ras Q61R, G13R, Q61K, G12S, Q61L, G12D, G13V, G13D, G12C, K117N, A59T, G12V, G13C, Q61H, G13S, A18V, D119N, G13N, A146T, A66T, G12A, A146V, G12N, o G12R; o K, H o N-Ras^{amp} y N-Ras Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S, G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I, A146V, o A59T).

En la técnica se conocen métodos para detectar mutaciones de Ras. Tales medios incluyen, de modo no taxativo, la secuenciación directa y la utilización de un ensayo de diagnóstico de alta sensibilidad (con marca CE-IVD), por ejemplo, tal como se describe en Domagala, et al., Pol J Pathol 3: 145-164 (2012), que se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia en su totalidad, que incluye TheraScreen PCR; AmoyDx; PNAClamp; RealQuality; EntroGen; LightMix; StripAssay; Hybcell plexA; Devyser; Surveyor; Cobas; y TheraScreen Pyro. Véase, también, por ejemplo, WO 2020/106640.

En algunas modalidades, un cáncer comprende una mutación Ras Q61H y una mutación TP53, STK11^{LOF}, CDKN2A, KEAP1, CDKN2B, MTAP, RBM10, SMARCA4, ATM, MYC, APC, SMAD4, PIK3CA, SOX9, FBXW7, PTEN, FLT3, AMER1, CDK8, AKT2, RNF43, GATA6, SF381, IGH, CDKN2C, DNMT3A, RB1, TRAF3, N-Ras, TET2, FAF1, BRAF, KMT2A, RUNX1, PTPN11, ETV6, NPM1 o MYH11. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico y comprende una mutación K-Ras Q61H y una mutación TP53, STK11^{LOF}, CDKN2A, KEAP1, CDKN2B, MTAP, RBM10, SMARCA4, ATM, o MYC. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal y comprende una mutación K-Ras G61H y una mutación APC, TP53, SMAD4, PIK3CA, SOX9, FBXW7, PTEN, FLT3, AMER1 o CDK8. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer pancreático y comprende una mutación K-Ras Q61H y una mutación TP53, CDKN2A, CDKN2B, MTAP, SMAD4, ATM,

AKT2, RNF43, GATA6 o SF381. . En algunas modalidades, el cáncer es mieloma múltiple y comprende una mutación K-Ras Q61H y una mutación IGH, TP53, CDKN2C, DNMT3A, RB1, TRAF3, N-Ras, TET2, FAF1 o BRAF. En algunas modalidades, el cáncer es leucemia mieloide aguda y comprende una mutación K-Ras Q61H y una mutación N-Ras, KMT2A, FLT3, DNMT3A, RUNX1, PTPN11, TP53, ETV6, NPM1 o MYH11. En algunas modalidades, el cáncer es melanoma y la mutación de Ras comprende una mutación N-Ras, tal como N-Ras Q61R o N-Ras Q61K. En cualquiera de los casos anteriores, un compuesto puede inhibir también Ras^{WT} (por ejemplo, K, H o N-Ras^{WT}) o Ras^{amp} (por ejemplo, K, H o N-Ras^{amp}).

También se proporciona un método para inhibir una proteína Ras en una célula, donde el método comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. También se proporciona un método para inhibir la unión de RAF-Ras, donde el método comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La célula puede ser una célula cancerosa. La célula cancerosa puede ser de cualquier tipo de cáncer descrito en la presente. La célula puede encontrarse in vivo o in vitro.

Terapia de combinación

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

Un compuesto de la presente invención puede administrarse antes, después o simultáneamente con una o más de dichas terapias adicionales. Cuando se combinan, las dosis de un compuesto de la invención y las dosis de una o más terapias adicionales (por ejemplo, tratamiento no farmacológico o agente terapéutico) proporcionan un efecto terapéutico (por ejemplo, efecto terapéutico sinérgico o aditivo). Un compuesto de la presente invención y una terapia adicional, como un agente anticancerígeno, pueden administrarse juntos, como en una composición farmacéutica unitaria, o por separado y,

cuando se administran por separado, esto puede ocurrir de forma simultánea o secuencial. Dicha administración secuencial puede ser próxima o lejana en el tiempo.

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

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

En esta sección de Terapia de combinación, todas las referencias se incorporan mediante referencia para los agentes descritos, ya sea que se indiquen, o no, explícitamente como tales.

Terapias no farmacológicas

Los ejemplos de tratamientos no farmacológicos incluyen, de modo no taxativo, radioterapia, crioterapia, hipertermia, cirugía (por ejemplo, escisión quirúrgica de tejido tumoral) y terapia de transferencia adoptiva de linfocitos T (ACT).

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

La radioterapia puede usarse para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo, tal como el cáncer, en un sujeto (por ejemplo, mamífero (por ejemplo, ser humano)). Las técnicas para administrar la radioterapia son conocidas en la técnica. La radioterapia puede administrarse a través de uno de varios métodos, o una combinación de métodos, lo que incluye, sin limitación, la terapia de haz externo, la terapia de radiación interna, la radiación de implante, la radiocirugía estereotáctica, la terapia de radiación sistémica, la radioterapia y la terapia braquial intersticial permanente o temporal. Tal como se usa en la presente, el término “braquiterapia” hace referencia a la radioterapia administrada mediante un material radiactivo confinado espacialmente que se inserta en el cuerpo en un tumor u otro sitio de enfermedad proliferativa de tejido, o cerca de estos. Se pretende que el término incluya, de modo no taxativo, la exposición a isótopos radioactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, e isótopos radioactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como un acondicionador de células de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no taxativo, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como una fuente sólida, I-125 como una fuente sólida, u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radioactivo también puede ser un fluido de cualquier solución de radionúclidos, por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o se puede producir un fluido radioactivo con una suspensión de un fluido adecuado que contiene partículas pequeñas de radionúclidos sólidos, tales como Au-198 o Y-90. Además, el o los radionúclidos se pueden incorporar en un gel o microesferas radiactivas.

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

En algunas modalidades, el tratamiento no farmacológico es una terapia de transferencia

adoptiva de linfocitos T (ACT). En algunas modalidades, el linfocito T es un linfocito T activado. El linfocito T puede modificarse para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR). Los linfocitos T modificados con CAR (CAR-T) se pueden generar mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, las células CAR-T se pueden generar mediante la introducción de un vector de expresión adecuado que codifique la CAR en un linfocito T. Antes de la expansión y modificación genética de los linfocitos T, se obtiene una fuente de linfocitos T de un sujeto. Se pueden obtener linfocitos T de diversas fuentes que incluyen, células mononucleares de sangre periférica, médula ósea, tejido de ganglios linfáticos, sangre de cordón umbilical, tejido del timo, tejido de un sitio de infección, ascitis, efusión pleural, tejido del bazo y tumores. En determinadas modalidades de la presente invención, es posible usar cualquier cantidad de líneas de linfocitos T disponibles en la técnica. En algunas modalidades, el linfocito T es un linfocito T autólogo. Ya sea antes o después de la modificación genética de los linfocitos T para expresar una proteína deseable (por ejemplo, un CAR), los linfocitos T pueden activarse y expandirse generalmente utilizando métodos como los descritos, por ejemplo, en las patentes estadounidenses núm. 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 7,572,631; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; y 6,867,041.

Agentes terapéuticos

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

Por ejemplo, un agente terapéutico puede ser un esteroide. Los esteroides son conocidos en la técnica. Por consiguiente, en algunas modalidades, una o más terapias adicionales incluyen un esteroide. Los esteroides adecuados pueden incluir, de modo no taxativo, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difuprednato, enoxolona, fluazacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona acetona, fluocinonida, fluocortin butilo, fluocortolona, fluorometolona, fluperolone acetato, fluprednidenol acetato, fluprednisolona,

flurandrenolida, fluticasona propionato, formocortal, halcinonida, halobetasol propionato, halometasona, hidrocortisona, loteprednol etabonato, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, mometasone furoato, parametasona, prednicarbata, prednisolona, prednisolona 25-dietilaminoacetato, prednisolona fosfato de sodio, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, triamcinolona acetona, triamcinolona benetonida, triamcinolona hexacetona y sales o derivados de estos.

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

Un agente terapéutico puede ser un agente biológico (por ejemplo, citocina (por ejemplo, interferón o una interleucina tal como IL-2)) que se usa en el tratamiento del cáncer o los síntomas asociados a este. En la técnica se conocen productos biológicos. En algunas modalidades, el producto biológico es un producto biológico a base de inmunoglobulina, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal (por ejemplo, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo completamente humano, una proteína de fusión Fc o un fragmento funcional de esta) que agoniza una diana para estimular una respuesta contra el cáncer o antagoniza un antígeno importante para el cáncer. También se incluyen conjugados de anticuerpo-fármaco.

Un agente terapéutico puede ser un inhibidor del punto de control de linfocitos T. Tales inhibidores de punto de control son conocidos en la técnica. En una modalidad, el inhibidor del punto de control es un anticuerpo inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo monoespecífico tal como un anticuerpo monoclonal). El anticuerpo puede ser, por ejemplo, humanizado o completamente humano. En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control es una proteína de fusión, por ejemplo, una proteína de fusión del receptor Fc. En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control es un agente, como un anticuerpo, que interactúa con una proteína del punto de control. En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control es un agente, como un anticuerpo, que interactúa con el ligando de una proteína del punto de control. En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control es un inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o inhibidor de molécula pequeña) de

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

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

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

Los agentes contra el cáncer incluyen inhibidores mitóticos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica, agentes alquilantes, antimetabolitos, análogos de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores relacionados, alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, antibióticos, L-asparaginasa, inhibidores de la topoisomerasa, interferones, complejos de coordinación de platino, urea sustituida con antracenediona, derivados de metilhidrazina, supresores

adrenocorticales, adrenocorticosteroides, progestinas, estrógenos, antiestrógenos, andrógenos, antiandrógenos, y análogos de la hormona de liberación de gonadotropina. Otros agentes anticancerígenos incluyen leucovorina (LV), irenotecán, oxaliplatino, capecitabina, paclitaxel y doxetaxel. En algunas modalidades, una o más terapias adicionales incluyen dos o más agentes anticancerígenos. Los dos o más agentes anticancerígenos se pueden utilizar en un cóctel para administrar en combinación o administrarse por separado. Se conocen en la técnica regímenes de dosificación adecuados de combinación de agentes anticancerígenos y se describen, por ejemplo, en Saltz et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18:233a (1999) y Douillard et al., *Lancet* 355(9209):1041-1047 (2000).

Otros ejemplos no taxativos de agentes contra el cáncer incluyen Gleevec® (mesilato de Imatinib); Kyprolis® (carfilzomib); Velcade® (bortezomib); Casodex (bicalutamida); Iressa® (gefitinib); agentes alquilantes tales como tiotepa y la ciclosfosfamida; alquilsulfonatos tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocadona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilolomelamina; acetogeninas (en especial bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecano); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en particular criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; sarcodicitina A; espongistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediina (por ejemplo, caliqueamicina, tal como caliqueamicina gammall y caliqueamicina omegall (véase, por ejemplo, *Agnew, Chem. Intl. Ed Engl.* 33:183-186 (1994))); dinemicina, tal como dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; cromóforo neocarcinostatina y cromóforos antibióticos de cromoproteína enedina relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, caminomicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, adriamicina (doxorubicina) morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina, desoxidoxorubicina, epirubicina,

esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioanol, mepitioanol, testolactona; agentes antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; rellenos de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; eflornitina; acetato de eliptinio; una epotilona tal como epotilona B; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidamina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxana; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos tal como toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina; uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido («Ara-C»); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, Taxol® (paclitaxel), Abraxane® (formulación de paclitaxel en nanopartículas modificadas de albúmina sin cremofor), y Taxotere® (doxetaxel); cloranbucilo; tamoxifeno (Nolvadex™); raloxifeno; 4(5)-imidazoles que inhiben la aromatasa; 4-hidroxitamoxifeno; trioxifeno; keoxifeno; LY 117018; onapristona; toremifeno (Fareston®); flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, goserelina; clorambucilo; gemcitabina Gemzar®; 6-tioguanina; mercaptopurina; complejos de coordinación de platino tal como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; Navelbine® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; ibandronato; irinotecán (por ejemplo, CPT-11); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina (por ejemplo, Xeloda®); y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Los ejemplos no taxativos adicionales de agentes contra el cáncer incluyen trastuzumab (Herceptin®), bevacizumab (Avastin®), cetuximab (Erbix®), rituximab (Rituxan®),

Taxol®, Arimidex®, ABVD, avicina, abagovomab, acridina carboxamida, adecatumumab, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, alfaradina, alvocidib, 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, amonafida, antracenodiona, inmunotoxinas anti-CD22, antineoplásicos (por ejemplo, agentes antineoplásicos no específicos del ciclo celular, y otros antineoplásicos descritos en la presente), hierbas antitumorigénicas, apaziquona, atiprimod, azatioprina, belotecan, bendamustina, BIBW 2992, biricodar, brostalicina, briostatina, butionina sulfoximina, CBV (quimioterapia), caliculina, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitrucina, enocitabina, eribulina, exatecan, exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, imexon, imiquimod, indolocarbazol, irofulven, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucanthone, lurtotecan, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatino, olaparib, ortataxel, PAC-1, pawpaw, pixantrona, inhibidores de proteasoma, rebecamicina, resiquimod, rubitecan, SN-38, salinosporamida A, sapacitabina, Stanford V, swainsonina, talaporfina, tariquidar, tegafur-uracilo, temodar, tesetaxel, tetranitrato de triplatino, tris(2-cloroetil)amina, troxacitabina, uramustina, vadimezan, vinflunina, ZD6126, y zosuquidar.

Otros ejemplos no taxativos de agentes anticancerígenos incluyen productos naturales tales como alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina y vinorelbina), epidipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina e idarrubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina), mitomicina, enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente la L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina), agentes antiplaquetarios, agentes antiproliferativos/alquilantes antimitóticos como mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán y clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina y tiotepa), inhibidores de CDK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6 como abemaciclib, ribociclib, palbociclib; seliciclib, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, dinaciclib, P27-00, AT-7519, RGB286638 y SCH727965), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y análogos, y estreptozocina), tracenos-dacarbazinina (DTIC), antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos como análogos del ácido fólico, análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, exemestano y letrozol) y complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino y carboplatino),

procarbazona, hidroxiaurea, mitotano, aminoglutetimida, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) (por ejemplo, tricotatina, butirato de sodio, apicidán, ácido hidroámico suberoil anilida, vorinostat, belinostat, LBH 589, romidepsina, ACY-1215 y panobinostat), inhibidores de mTOR (por ejemplo, vistusertib, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus y sirolimus), inhibidores de KSP(Eg5) (por ejemplo, Array 520), agentes de unión al ADN (por ejemplo, Zalypsis®), inhibidores de PI3K tales como inhibidor de PI3K delta (por ejemplo, GS-1101 y TGR-1202), inhibidor de PI3K delta y gamma (por ejemplo, CAL-130), copanlisib, alpelisib e idelalisib; inhibidor multikinasa (por ejemplo, TG02 y sorafenib), hormonas (por ejemplo, estrógeno) y agonistas hormonales como agonistas de la hormona liberadora de la hormona leutinizante (LHRH) (por ejemplo, goserelina, leuprolida y triptorelina), anticuerpo neutralizante de BAFF (por ejemplo, LY2127399), inhibidores de IKK, inhibidores de p38MAPK, anti-IL-6 (por ejemplo, CNT0328), inhibidores de la telomerasa (por ejemplo, GRN 163L), inhibidores de la aurora cinasa (por ejemplo, MLN8237), anticuerpos monoclonales de superficie celular (por ejemplo, anti-CD38 (HUMAX-CD38), anti-CSI (por ejemplo, elotuzumab), inhibidores de HSP90 (por ejemplo, 17 AAG y KOS 953), inhibidores de P13K/Akt (por ejemplo, perifosina), inhibidores de Akt (por ejemplo, GSK-2141795), inhibidores de PKC (por ejemplo, enzastaurina), FTI (por ejemplo, Zarnestra™), anti-CD138 (por ejemplo, BT062), inhibidores de cinasa específicos de Torc1/2 (por ejemplo, INK128), agentes dirigidos a ER/UPR (por ejemplo, MKC-3946), inhibidores de cFMS (por ejemplo, ARRY- 382), inhibidores de JAK1/2 (por ejemplo, CYT387), inhibidores de PARP (por ejemplo, olaparib y veliparib (ABT-888)) y antagonistas de BCL-2.

En algunas modalidades, el agente contra el cáncer se selecciona de mecloretamina, camptotecina, isofosfamida, tamoxifeno, raloxifeno, gemcitabina, Navelbine®, sorafenib, o cualquier análogo o variante derivada de los anteriores.

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

En algunas modalidades, un agente contra el cáncer es un inhibidor de ALK. Los inhibidores de ALK son conocidos en la técnica. Los ejemplos no taxativos de inhibidores de ALK

incluyen ceritinib, TAE-684 (NVP-TAE694), PF02341066 (crizotinib o 1066), alectinib; brigatinib; entrectinib; ensartinib (X-396); lorlatinib; ASP3026; CEP-37440; 4SC-203; TL-398; PLB1003; TSR-011; CT-707; TPX-0005, y AP26113. En los ejemplos 3-39 de WO05016894 se describen ejemplos adicionales de inhibidores de la quinasa ALK.

En algunas modalidades, un agente anticancerígeno es un inhibidor de un miembro posterior de un receptor tirosina cinasa (RTK)/receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, un inhibidor de SHP2 (por ejemplo, SHP099, TNO155, RMC-4550, RMC-4630, JAB -3068, JAB-3312, RLY-1971, ERAS-601, SH3809, PF-07284892 o BBP-398) o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este), un inhibidor de SOS1 (por ejemplo, BI-1701963, BI-3406, SDR5, BAY-293, MRTX-0902 o RMC-5845, o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este), un inhibidor de Raf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de PTEN, un inhibidor de AKT o un inhibidor de mTOR (por ejemplo, un inhibidor de mTORC1 o un inhibidor de mTORC2). En algunas modalidades, el agente anticancerígeno es JAB-3312.

En algunas modalidades, un agente anticancerígeno es un inhibidor de SOS1. Los inhibidores de SOS1 son conocidos en la técnica. En algunas modalidades, el inhibidor de SOS1 se selecciona de los descritos en WO 2022219035, WO 2022214594, WO 2022199670, WO 2022146698, WO 2022081912, WO 2022058344, WO 2022026465, WO 2022017519, WO 2021173524, WO 2021130731, WO 2021127429, WO 2021092115, WO 2021105960, WO 2021074227, WO 2020180768, WO 2020180770, WO 2020173935, WO 2020146470, WO 2019201848, WO 2019122129, WO 2018172250 y WO 2018115380, o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunas modalidades, un agente anticancerígeno es un inhibidor de Ras adicional o una vacuna de Ras, u otra modalidad terapéutica diseñada para disminuir directa o indirectamente la actividad oncogénica de Ras. Tales agentes son conocidos en la técnica. En algunas modalidades, un agente anticancerígeno es un inhibidor de Ras adicional. En algunas modalidades, el inhibidor de Ras se dirige a Ras en su estado activo o unido a GTP. En algunas modalidades, el inhibidor de Ras se dirige a Ras en su estado inactivo o unido a GDP. En algunas modalidades, el inhibidor de Ras es un inhibidor de K-Ras G12C, tal como AMG 510, MRTX1257, MRTX849, JNJ-74699157, LY3499446, ARS-1620, ARS-853, BPI-421286, LY3537982, JDQ443, JAB-3312, JAB-21822, JAB-21000, IBI351, ERAS-

3490, RMC-6291, BI 1823911, D-1553, D3S-001, HBI-2438, HS-10370, MK-1084, YL-15293, BBO-8520 (inhibidor ON/OFF), FMC-376 (inhibidor ON/OFF), GEC255 o GDC-6036. En algunas modalidades, el inhibidor de Ras es un inhibidor de K-Ras G12D, como MRTX1133, JAB-22000, MRTX282, ERAS-4, ERAS-5024, HRS-4642, BI-2852, ASP3082, TH-Z827, TH-7835, RMC-9805, GFH375 (VS-7375), INCB161734 y KD-8. En algunas modalidades, el inhibidor de Ras es un inhibidor de K-Ras G12V, tal como JAB-23000. En algunas modalidades, el inhibidor de KRAS(OFF) es un inhibidor pan-KRAS(OFF). En modalidades específicas, el inhibidor de pan-KRAS(OFF) es JAB-23400, JAB-23425, BI-2493, BI-2865, QTX-3034 (prefiriendo G12D), QTX3544 (prefiriendo G12V), ZG2001, BBO-a, BBO-B o Pan KRas-IN-1. En algunas modalidades, el inhibidor de Ras es JAB-23400. En algunas modalidades, el inhibidor de Ras es RMC-6236. En algunas modalidades, el inhibidor de Ras es LUNA18. En algunas modalidades, el inhibidor de Ras es BI-2493. En algunas modalidades, el inhibidor de Ras se selecciona de un inhibidor de Ras(ON) descrito a continuación, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia, o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, un estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos: WO 2022/235870, WO 2022/235864, WO 2022/060836, WO 2021091982, WO 2021091967, WO 2021091956 y WO 2020132597. Otros ejemplos de inhibidores de Ras son conocidos en la técnica, tales como los siguientes, que se incorporan a la presente en su totalidad mediante referencia: WO 2023287896, WO 2023287730, WO 2023284881, WO 2023284730, WO 2023284537, WO 2023283933, WO 2023283213, WO 2023280960, WO 2023280280, WO2023278600, WO 2023280136, WO 2023280026, WO 2023278600, WO 2023274383, WO 2023274324, WO 2023034290, WO 2023020523, WO 2023020521, WO 2023020519, WO 2023020518, WO 2023018812, WO 2023018810, WO 2023018809, WO 2023018699, WO 2023015559, WO 2023014979, WO 2023014006, WO 2023010121, WO 2023009716, WO 2023009572, WO 2023004102, WO 2023003417, WO 2023001141, WO 2023001123, WO 2022271923, WO 2022271823, WO 2022271810, WO 2022271658, WO 2022269508, WO 2022266167, WO 2022266069, WO 2022266015, WO 2022265974, WO 2022261154, WO 2022261154, WO 2022251576, WO 2022251296, WO 2022237815, WO 2022232332, WO 2022232331, WO 2022232320, WO 2022232318, WO 2022223037, WO 2022221739, WO 2022221528, WO 2022221386, WO 2022216762, WO 2022192794, WO 2022192790, WO 2022188729, WO 2022187411, WO 2022184178, WO 2022173870, WO 2022173678, WO 2022135346, WO 2022133731, WO 2022133038, WO 2022133345, WO 2022132200, WO 2022119748, WO 2022109485, WO 2022109487, WO 2022066805, WO 2022002102, WO 2022002018, WO

2021259331, WO 2021257828, WO 2021252339, WO 2021248095, WO 2021248090, WO 2021248083, WO 2021248082, WO 2021248079, WO 2021248055, WO 2021245051, WO 2021244603, WO 2021239058, WO 2021231526, WO 2021228161, WO 2021219090, WO 2021219090, WO 2021219072, WO 2021218939, WO 2021217019, WO 2021216770, WO 2021215545, WO 2021215544, WO 2021211864, WO 2021190467, WO 2021185233, WO 2021180181, WO 2021175199, WO 2021173923, WO 2021169990, WO 2021169963, WO 2021168193, WO 2021158071, WO 2021155716, WO 2021152149, WO 2021150613, WO 2021147967, WO 2021147965, WO 2021143693, WO 2021142252, WO 2021141628, WO 2021139748, WO 2021139678, WO 2021129824, WO 2021129820, WO 2021127404, WO 2021126816, WO 2021126799, WO 2021124222, WO 2021121371, WO 2021121367, WO 2021121330, WO 2020050890, WO 2020047192, WO 2020035031, WO 2020028706, WO 2019241157, WO 2019232419, WO 2019217691, WO 2019217307, WO 2019215203, WO 2019213526, WO 2019213516, WO 2019155399, WO 2019150305, WO 2019110751, WO 2019099524, WO 2019051291, WO 2018218070, WO 2018217651, WO 2018218071, WO 2018218069, WO 2018206539, WO 2018143315, WO 2018140600, WO 2018140599, WO 2018140598, WO 2018140514, WO 2018140513, WO 2018140512, WO 2018119183, WO 2018112420, WO 2018068017, WO 2018064510, WO 2017201161, WO 2017172979, WO 2017100546, WO 2017087528, WO 2017058807, WO 2017058805, WO 2017058728, WO 2017058902, WO 2017058792, WO 2017058768, WO 2017058915, WO 2017015562, WO 2016168540, WO 2016164675, WO 2016049568, WO 2016049524, WO 2015054572, WO 2014152588, WO 2014143659 y WO 2013155223.

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

En algunas modalidades, un agente contra el cáncer es un interruptor o inhibidor de las vías

de señalización de RAS-RAF-ERK o PI3K-AKT-TOR o PI3K-AKT. Tales agentes son conocidos en la técnica. El inhibidor de PI3K/AKT incluye, de modo no taxativo, uno o más inhibidores de PI3K/AKT descritos en *Cancers (Basel)* Sep 2015; 7(3): 1758–1784. Por ejemplo, el inhibidor de PI3K/AKT puede seleccionarse de uno o más de NVP-BEZ235; BGT226; XL765/SAR245409; SF1126; GDC-0980; PI-103; PF-04691502; PKI-587; GSK2126458.

En algunas modalidades, el agente contra el cáncer es un antagonista de PD-1 o PD-L1. Tales agentes son conocidos en la técnica.

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

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

Los inhibidores de EGFR son conocidos en la técnica e incluyen, de modo no taxativo, antagonistas de moléculas pequeñas, inhibidores de anticuerpos o ARNip o nucleótido antisentido específico. Los inhibidores de anticuerpos útiles de EGFR incluyen cetuximab (Erbix®), panitumumab (Vectibix®), zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab. Otros inhibidores del EGFR basados en anticuerpos incluyen cualquier anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti EGFR que pueda bloquear parcial o completamente la activación del EGFR por su ligando natural. Los ejemplos no taxativos de inhibidores de EGFR basados en anticuerpos incluyen los descritos en Modjtahedi et al., *Br. J. Cancer* 1993, 67:247-253; Teramoto et al., *Cancer* 1996, 77:639-645; Goldstein et al., *Clin. Cancer Res.* 1995, 1:1311-1318; Huang et al., 1999, *Cancer Res.* 15:59(8):1935-40; y Yang et al., *Cancer Res.* 1999, 59:1236-1243. El inhibidor de EGFR puede ser un anticuerpo monoclonal Mab E7,6,3 (Yang, 1999 supra) o Mab C225 (n.º de acceso ATCC HB-8508) o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo con especificidad de unión.

Los antagonistas de moléculas pequeñas de EGFR incluyen gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), y lapatinib (TykerB®). Véase, por ejemplo, Yan et al., *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Oncology Therapeutic Antibody Development*, BioTechniques 2005,

39(4):565-8; y Paez et al., EGFR Mutations in Lung Cancer Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy, *Science* 2004, 304(5676):1497-500. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es osimertinib (Tagrisso®). Otros ejemplos no taxativos de inhibidores de EGFR de molécula pequeña incluyen cualquiera de los inhibidores de EGFR descritos en las siguientes publicaciones de patente, y todas las sales farmacéuticamente aceptables de tales inhibidores de EGFR: EP 0520722; EP 0566226; WO96/33980; Patente estadounidense núm. 5,747,498; WO96/30347; EP 0787772; WO97/30034; WO97/30044; WO97/38994; WO97/49688; EP 837063; WO98/02434; WO97/38983; WO95/19774; WO95/19970; WO97/13771; WO98/02437; WO98/02438; WO97/32881; DE 19629652; WO98/33798; WO97/32880; WO97/32880; EP 682027; WO97/02266; WO97/27199; WO98/07726; WO97/34895; WO96/31510; WO98/14449; WO98/14450; WO98/14451; WO95/09847; WO97/19065; WO98/17662; Patente estadounidense núm. 5,789,427; Patente estadounidense núm. 5,650,415; Patente estadounidense núm. 5,656,643; WO99/35146; WO99/35132; WO99/07701; y WO92/20642. Los ejemplos no taxativos adicionales de inhibidores del EGFR de molécula pequeña incluyen cualquiera de los inhibidores del EGFR descritos en Traxler et al., *Exp. Opin. Ther. Patents* 1998, 8(12):1599-1625. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es un inhibidor de ERBB. En humanos, la familia ERBB contiene HER1 (EGFR, ERBB1), HER2 (NEU, ERBB2), HER3 (ERBB3) y HER (ERBB4).

Los inhibidores de MEK son conocidos en la técnica e incluyen, de modo no taxativo, pimasertib, selumetinib, cobimetinib (Cotellic®), trametinib (Mekinist®) y binimetinib (Mektovi®). En algunas modalidades, un inhibidor de MEK se dirige a una mutación de MEK que es una mutación de MEK1 de Clase I seleccionada de D67N; P124L; P124S; y L177V. En algunas modalidades, la mutación de MEK es una mutación de MEK1 de Clase II seleccionada de Δ E51-Q58; Δ F53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P; y K57N.

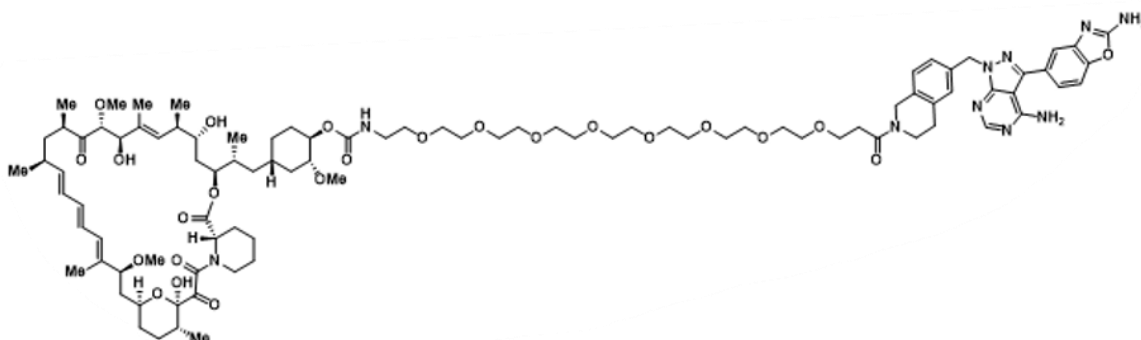
Los inhibidores de PI3K son conocidos en la técnica e incluyen, de modo no taxativo, wortmanina; análogos de 17-hidroxiwortmanina descritos en WO06/044453; 4-[2-(1H-Indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (también conocida como pictilisib o GDC-0941 y descrita en WO09/036082 y WO09/055730); 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (también conocido como BEZ 235 o NVP-BEZ 235, y descrito en WO06/122806); (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona (descrita en WO08/070740);

LY294002 (2-(4-morfolinil)-8-fenil-4H-l-benzopiran-4-ona (disponible en Axon Medchem); clorhidrato de PI 103 clorhidrato de (3-[4-(4-morfolinil)pirido-[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]fenol (disponible en Axon Medchem); PIK 75 ácido (2-metil-5-nitro-2-[(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metileno]-1-metilhidrazida-benzenesulfónico, monoclóhidrato) (disponible en Axon Medchem); PIK 90 (N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[l,2-c]quinazolin-5-il)-nicotinamida (disponible en Axon Medchem); AS-252424 (5-[l-[5-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-furan-2-il]-met-(Z)-ilideno]-tiazolidina-2,4-diona (disponible en Axon Medchem); TGX-221 (7-metil-2-(4-morfolinil)-9-[1-(fenilamino)etil]-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona (disponible en Axon Medchem); XL-765; y XL-147. Otros inhibidores de PI3K incluyen demetoxviridina, perifosina, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, Palomid 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TGI 00-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907, y AEZS-136.

Los inhibidores de AKT son conocidos en la técnica e incluyen, de modo no taxativo, Akt-1-1 (inhibe Akt1) (Barnett et al., *Biochem. J.* 2005, 385(Pt. 2): 399-408); Akt-1-1,2 (inhibe Akt1 y 2) (Barnett et al., *Biochem. J.* 2005, 385(Pt. 2): 399-408); API-59CJ-Ome (por ejemplo, Jin et al., *Br. J. Cancer* 2004, 91:1808-12); compuestos de 1-H-imidazo[4,5-c]piridinilo (por ejemplo, WO 05/011700); indol-3-carbinol y sus derivados (por ejemplo, patente estadounidense n.º 6,656,963; Sarkar y Li *J Nutr.* 2004, 134(12 Suppl):3493S-3498S); perifosina (por ejemplo, interfiere con la localización de membrana Akt; Dasmahapatra et al. *Clin. Cancer Res.* 2004, 10(15):5242-52); análogos lipídicos de éter de fosfatidilinositol (por ejemplo, Gills y Dennis *Expert. Opin. Investig. Drugs* 2004, 13:787-97); y triciribina (TCN o API-2 o identificador de NCI: NSC 154020; Yang et al., *Cancer Res.* 2004, 64:4394-9).

Los inhibidores de mTOR son conocidos en la técnica e incluyen, de modo no taxativo, inhibidores de mTORC1/mTORC2 competitivos con ATP, por ejemplo, PI-103, PP242, PP30; Torina 1; potenciadores de FKBP12; derivados de 4H-1-benzopiran-4-ona; y rapamicina (también conocida como sirolimus) y derivados de esta, que incluyen: temsirolimus (Torisel®); everolimus (Afinitor®; WO94/09010); ridaforolimus (también conocido como deforolimus o AP23573); rapálogos, por ejemplo, tal como se describe en WO98/02441 y WO01/14387, por ejemplo, AP23464 y AP23841; 40-(2-hidroxietil)rapamicina; 40-[3-hidroxi(hidroximetil)metilpropanoato]-rapamicina (también conocida como CC1779); 40-epi-(tetrazolit)-rapamicina (también denominada ABT578); 32-desoxorapamicina; 16-pentiniloxi-32(S)-dihidrorapamicina; derivados descritos en WO05/005434; derivados descritos en las patentes estadounidenses n.º 5,258,389,

5,118,677, 5,118,678, 5,100,883, 5,151,413, 5,120,842, y 5,256,790, y en WO94/090101, WO92/05179, WO93/111130, WO94/02136, WO94/02485, WO95/14023, WO94/02136, WO95/16691, WO96/41807, WO96/41807, y WO2018204416; y derivados de rapamicina que contienen fósforo (por ejemplo, WO05/016252). En algunas modalidades, el inhibidor de mTOR es un inhibidor bistérico (véase, por ejemplo, WO2018204416, WO2019212990 y WO2019212991), como RMC-5552, que tiene la estructura



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

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

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de SHP2. Los inhibidores de SHP2 son conocidos en la técnica. SHP2 es una proteína tirosina fosfatasa no receptora codificada por el gen PTPN11 que contribuye a múltiples funciones celulares, incluida la proliferación, diferenciación, mantenimiento del ciclo celular y migración. SHP2 tiene dos dominios 2 de homología Src N-terminales (N-SH2 y C-SH2), un dominio catalítico (PTP) y una cola C-terminal. Los dos dominios SH2 controlan la localización subcelular y la regulación funcional de SHP2. La molécula existe en una conformación autoinhibida inactiva estabilizada por una red de unión que involucra residuos de los dominios N-SH2 y

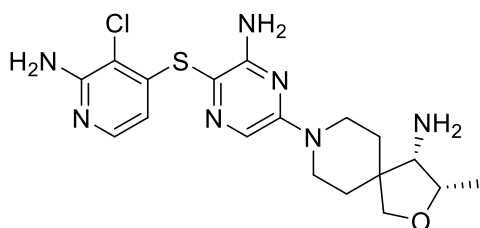
PTP. La estimulación, por ejemplo, mediante citocinas o factores de crecimiento que actúan a través de receptores de tirosina quinasas (RTK) conduce a la exposición del sitio catalítico, lo que da como resultado la activación enzimática de SHP2.

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

Los ejemplos no taxativos de dichos inhibidores de SHP2 conocidos en la técnica incluyen: Chen *et al.* *Mol Pharmacol.* 2006, 70, 562; Sarver *et al.*, *J. Med. Chem.* 2017, 62, 1793; Xie *et al.*, *J. Med. Chem.* 2017, 60, 113734; e Igbe *et al.*, *Oncotarget*, 2017, 8, 113734; y las solicitudes PCT: WO 2023282702, WO 2023280283, WO 2023280237, WO 2023018155, WO 2023011513, WO 2022271966, WO 2022271964, WO 2022271911, WO 2022259157, WO 2022242767, WO 2022241975, WO 2022237676, WO 2022237367, WO 2022237178, WO 2022235822, WO 20222084008, WO 2022135568, WO 2021176072, WO 2021171261, WO 2021149817, WO 2021148010, WO 2021147879, WO 2021143823, WO 2021143701, WO 2021143680, WO 2021121397, WO 2021119525, WO 2021115286, WO 2021110796, WO 2021088945, WO 2021073439, WO 2021061706, WO 2021061515, WO 2021043077, WO 2021033153, WO 2021028362, WO 2021033153, WO 2021028362, WO 2021018287, WO 2020259679, WO 2020249079, WO 2020210384, WO 2020201991, WO 2020181283, WO 2020177653, WO 2020165734, WO 2020165733, WO 2020165732, WO 2020156243, WO 2020156242, WO 2020108590, WO 2020104635, WO 2020094104, WO 2020094018, WO 2020081848, WO 2020073949, WO 2020073945, WO 2020072656,

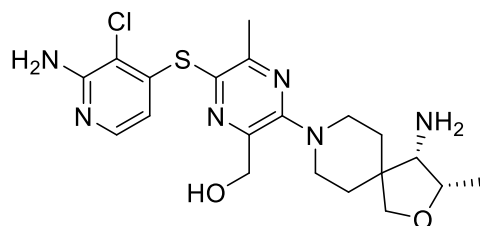
WO 2020065453, WO 2020065452, WO 2020063760, WO 2020061103, WO 2020061101, WO 2020033828, WO 2020033286, WO 2020022323, WO 2019233810, WO 2019213318, WO 2019183367, WO 2019183364, WO 2019182960, WO 2019167000, WO 2019165073, WO 2019158019, WO 2019152454, WO 2019051469, WO 2019051084, WO 2018218133, WO 2018172984, WO 2018160731, WO 2018136265, WO 2018136264, WO 2018130928, WO 2018129402, WO 2018081091, WO 2018057884, WO 2018013597, WO 2017216706, WO 2017211303, WO 2017210134, WO 2017156397, WO 2017100279, WO 2017079723, WO 2017078499, WO 2016203406, WO 2016203405, WO 2016203404, WO 2016196591, WO 2016191328, WO 2015107495, WO 2015107494, WO 2015107493, WO 2014176488, WO 2014113584, CN 115677661, CN 115677660, CN 115611869, CN 115521305, CN 115490697, CN 115466273, CN 115394612, CN 115304613, CN 115304612, CN 115300513, CN 115197225, CN 114957162, CN 114920759, CN 114716448, CN 114671879, CN 114539223, CN 114524772, CN 114213417, CN 114195799, CN 114163457, CN 113896710, CN 113248521, CN 113248449, CN 113135924, CN 113024508, CN 112920131, CN 112823796, CN 112409334, CN 112402385, CN 112174935, 111848599, CN 111704611, CN 111393459, CN 111265529, CN 110143949, CN 108113848, US 11179397, US 11044675, US 11034705, US 11033547, US 11001561, US 10988466, US 10954243, US 10934302 o US 10858359, o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos, cada uno de los cuales se incorpora a la presente mediante referencia.

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

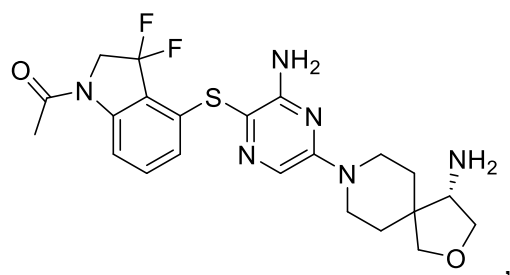


, o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este. En

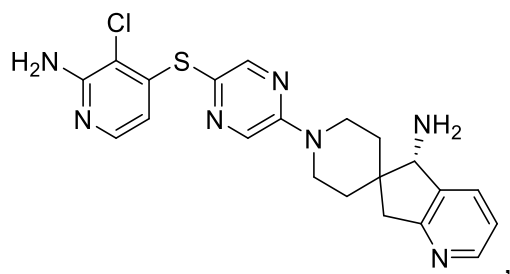
algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es RMC-4550. En algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es RMC-4630 que tiene la siguiente estructura:



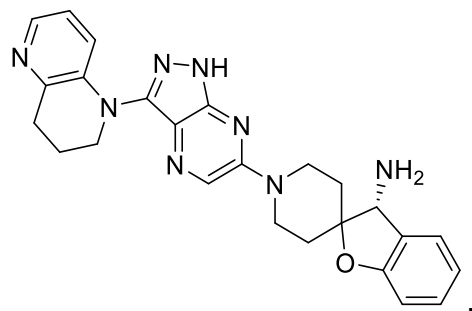
, o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es JAB-3068 que tiene la siguiente estructura



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



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



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

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de MEK, un inhibidor de HER2, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de mTOR, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de PD-L1. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de MEK, un inhibidor de SHP2 y un inhibidor de PD-L1. Véase, por ejemplo, Hallin et al., *Cancer Discovery*, DOI: 10,1158/2159-8290 (28 de octubre de 2019) y Canon et al., *Nature*, 575:217 (2019). En algunas modalidades, un inhibidor de Ras de la presente invención se usa en combinación con un inhibidor de MEK y un inhibidor de SOS1. En algunas modalidades, un inhibidor de Ras de la presente invención se usa en combinación con un inhibidor de PD-L1 y un inhibidor de SOS1. En algunas modalidades, un inhibidor de Ras de la presente invención se usa en combinación con un inhibidor de PD-L1 y un inhibidor de SHP2. En algunas modalidades, un inhibidor de Ras de la presente invención se usa en combinación con un inhibidor de MEK y un inhibidor de SHP2. En algunas modalidades, un inhibidor de Ras de la presente invención se usa en combinación con un inhibidor de SHP2 y un inhibidor de Ras que inhibe múltiples isoformas y/o mutantes de Ras (por ejemplo, RMC-6236). En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón y el tratamiento comprende la administración de un inhibidor de Ras de la presente invención en combinación con un segundo o tercer agente terapéutico, tal como un inhibidor de SHP2 y un inhibidor de Ras que inhibe múltiples isoformas y/o mutantes de Ras. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal y el tratamiento comprende la administración de un inhibidor de Ras de la presente invención en combinación con un segundo o tercer agente terapéutico, tal como un inhibidor de SHP2 y un inhibidor de Ras que inhibe múltiples isoformas y/o mutantes de Ras. En algunas modalidades, un inhibidor de Ras de la presente invención se utiliza en combinación con una inmunoterapia, opcionalmente en combinación con un agente quimioterapéutico.

Los inhibidores del proteasoma son conocidos en la técnica, e incluyen, de modo no taxativo, carfilzomib (Kyprolis®), bortezomib (Velcade®) y oprozomib.

Las terapias inmunitarias incluyen, de modo no taxativo, anticuerpos monoclonales, imidas inmunomoduladoras (IMiD), agonistas de GITR, linfocitos T genéticamente modificados (por ejemplo, linfocitos CAR-T), anticuerpos biespecíficos (por ejemplo, BiTE), y agentes anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA4, anti-LAG1, y anti-OX40). Otras terapias inmunitarias son conocidas en la técnica.

Los agentes inmunomoduladores (IMiD) son una clase de fármacos inmunomoduladores (fármacos que ajustan las respuestas inmunitarias) que contienen un grupo imida. La clase

de IMiD incluye talidomida y sus análogos (lenalidomida, pomalidomida y apremilast).

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

Los inhibidores de FGFR son conocidos en la técnica, como pemigatinib y erdafitinib, incluidos los inhibidores de FGFR2 y los inhibidores de FGFR4. Véase, por ejemplo, Cancers (Basel), Jun 2021; 13(12) 2968.

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

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

Los inhibidores de MAT2A son conocidos en la técnica, como AG-270 y IDE397. Véase, por ejemplo, Exp Opin Ther Patents (2022) DOI: 10.1080/13543776.2022.2119127.

Los agonistas de GTR incluyen, entre otros, proteínas de fusión GTR y anticuerpos anti-GTR (por ejemplo, anticuerpos anti-GTR bivalentes), tales como una proteína de fusión GTR descrita en la patente estadounidense nº 6,111,090, patente estadounidense nº 8,586,023, WO2010/003118 y WO2011/090754; o un anticuerpo anti-GTR descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense nº 7,025,962, EP 1947183, patente de EE.UU. n.º 7,812,135, patente estadounidense nº 8,388,967, patente estadounidense nº 8,591,886, patente estadounidense nº 7,618,632, EP 1866339 y WO2011/028683, WO2013/039954, WO05/007190, WO07/133822, WO05/055808, WO99/40196, WO01/03720, WO99/20758, WO06/083289, WO05/115451 y WO2011/051726.

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

Los agentes antiangiogénicos pueden ser inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de la matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de la matriz 9) e inhibidores de COX-II

(ciclooxigenasa 11). Los ejemplos no limitantes de agentes antiangiogénicos incluyen rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib y bevacizumab. Ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen alecoxib, valdecoxib, y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de matriz útiles se describen en WO96/33172, WO96/27583, WO98/07697, WO98/03516, WO98/34918, WO98/34915, WO98/33768, WO98/30566, WO90/05719, WO99/52910, WO99/52889, WO99/29667, WO99007675, EP0606046, EP0780386, EP1786785, EP1181017, EP0818442, EP1004578 y US20090012085, y patentes estadounidenses núm. 5,863,949 y 5,861,510. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos con poca actividad de inhibición de MMP-1 o sin esta. Más preferidos son los que inhiben selectivamente la MMP-2 o la MMP-9 en relación con las demás metaloproteinasas de la matriz (es decir, la MMP-1, la MMP-3, la MMP-4, la MMP-5, la MMP-6, la MMP-7, la MMP-8, la MMP-10, la MMP-11, la MMP-12 y la MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

Otros ejemplos de agentes antiangiogénicos incluyen agentes inhibidores de KDR (receptor de dominio cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión al antígeno que se unen específicamente al receptor de dominio cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión al antígeno que se unen específicamente a VEGF (por ejemplo, bevacizumab), o receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligando de estos) como VEGF-TRAP™, y agentes receptor anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión al antígeno que se unen específicamente a ellos), inhibidores de VEGF, agentes inhibidores de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión al antígeno que se unen específicamente a ellos) como Vectibix® (panitumumab), erlotinib (Tarceva®), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión al antígenos que se unen específicamente a ellos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes inhibidores de la cinasa anti-Tie2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión al antígeno que se unen específicamente a los mismos). Otros agentes antiangiogénicos son Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (US2003/0162712; US6,413,932), agentes anti TWEAK (por ejemplo anticuerpos de unión específica o regiones de unión a antígenos, o antagonistas solubles del receptor TWEAK; véase el documento US6,727,225), dominio de distintegrina ADAM para antagonizar la unión de la integrina a sus ligandos (US 2002/0042368), anticuerpos de unión específica contra el receptor ef o contra la efrina o regiones de unión a antígenos (patentes estadounidenses núm. 5,981,245; 5,728,813; 5,969,110; 6,596,852; 6,232,447; 6,057,124 y miembros de la familia de patentes de estas),

y antagonistas anti PDGF-BB (por ejemplo anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente), así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los ligandos del PDGF-BB, y agentes inhibidores de la quinasa del PDGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos). Los agentes antiangiogénicos adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE. UU.); cilengitide (Merck KGaA, Alemania, EPO 0770622); pegaptanib octasodio, (Gilead Sciences, EE. UU.); Alphastatin, (BioActa, Reino Unido); M-PGA, (Celgene, EE. UU., US 5712291); ilomastat, (Arriva, EE. UU., US5892112); emaxanib, (Pfizer, EE. UU., US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol (EntreMed, EE. UU.); TLC ELL-12 (Elan, Irlanda); acetato de anecortave (Alcon, EE. UU.); alfa-D148 Mab (Amgen, EE. UU.); CEP-7055 (Cephalon, EE. UU.); anti-Vn Mab (Crucell, Países Bajos), DAC antiangiogénico (ConjuChem, Canadá); Angiocidin (InKine Pharmaceutical, EE. UU.); KM-2550 (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879 (Pfizer, EE. UU.); CGP-79787 (Novartis, Suiza, EP 0970070); tecnología ARGENT (Ariad, EE. UU.); YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, EE. UU.); fragmento de fibrinógeno-E (BioActa, Reino Unido); inhibidor angiogénico (Trigen, Reino Unido); TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals, EE. UU.); SC-236 (Pfizer, EE. UU.); ABT-567 (Abbott, EE. UU.); Metastatin (EntreMed, EE. UU.); maspin (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol (Oncology Sciences Corporation, EE. UU.); ER-68203-00 (IV AX, EE. UU.); BeneFin (Lane Labs, EE. UU.); Tz-93 (Tsumura, Japón); TAN-1120 (Takeda, Japón); FR-111142 (Fujisawa, Japón, JP 02233610); factor de plaquetas 4 (RepliGen, EE. UU., EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (Boreau, Dinamarca); bevacizumab (pINN) (Genentech, EE. UU.); inhibidor angiogénico (SUGEN, EE. UU.); XL 784 (Exelixis, EE. UU.); XL 647 (Exelixis, EE. UU.); MAb, integrina alfa5beta3, segunda generación (Applied Molecular Evolution, EE. UU. y MedImmune, EE. UU.); clorhidrato de enzastaurina (Lilly, EE. UU.); CEP 7055 (Cephalon, EE. UU. y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); rBPI 21 y angiogénico derivado de BPI (XOMA, EE. UU.); PI 88 (Progen, Australia); cilengitide (Merck KGaA, German; Munich Technical University, Alemania, Scripps Clinic y Research Foundation, EE. UU.); AVE 8062 (Ajinomoto, Japón); AS 1404 (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE. UU.); Endostatina (Boston Childrens Hospital, EE. UU.); ATN 161 (Attenuon, EE. UU.); 2-metoxiestradiol (Boston Childrens Hospital, EE. UU.); ZD 6474, (AstraZeneca, Reino Unido); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, Reino Unido); PPI 2458, (Praecis, EE. UU.); AZD 9935, (AstraZeneca, Reino Unido); AZD 2171, (AstraZeneca, Reino Unido); vatalanib (pINN), (Novartis, Suiza y

Schering AG, Alemania); inhibidores de la vía de factor tisular, (EntreMed, EE. UU.); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, EE. UU.); xanthorrhizol, (Yonsei University, South Korea); vacuna, basada en genes, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, EE. UU.); SPV5,2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (University of California at San Diego, EE. UU.); PX 478, (ProIX, EE. UU.); METASTATIN, (EntreMed, EE. UU.); troponina I, (Harvard University, EE. UU.); SU 6668, (SUGEN, EE. UU.); OXI 4503, (OXiGENE, EE. UU.); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE. UU.); motuporamina C, (British Columbia University, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, Reino Unido); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, Reino Unido); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Harvard University, EE. UU.); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénica, (EntreMed, EE. UU.); inhibidor del activador de plasminógeno urocinasa, (Dendreon, EE. UU.); oglufanide (pINN), (Melmotte, EE. UU.); inhibidores de HIF-1alfa, (Xenova, Reino Unido); CEP 5214, (Cephalon, EE. UU.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); Angiocidin, (InKine, EE. UU.); A6, (Angstrom, EE. UU.); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, Reino Unido); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE. UU.); CP 564959, (OSI, EE. UU.); CP 547632, (Pfizer, EE. UU.); 786034, (GlaxoSmithKline, Reino Unido); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol; anginex (Maastricht University, Países Bajos, y Minnesota University, EE. UU.); ABT 510 (Abbott, EE. UU.); AAL 993 (Novartis, Suiza); VEGI (ProteomTech, EE. UU.); inhibidor del factor-alfa de necrosis tumoral; SU 11248 (Pfizer, EE. UU. y SUGEN EE. UU.); ABT 518, (Abbott, EE. UU.); YH16 (Yantai Rongchang, China); S-3APG (Boston Childrens Hospital, EE. UU. y EntreMed, EE. UU.); MAb, KDR (ImClone Systems, EE. UU.); MAb, alfa5 beta (Protein Design, EE. UU.); inhibidor de KDR cinasa (Celltech Group, Reino Unido, y Johnson & Johnson, EE. UU.); GFB 116 (South Florida University, EE. UU. y Yale University, EE. UU.); CS 706 (Sankyo, Japón); profármaco combretastatina A4 (Arizona State University, EE. UU.); condroitinasa AC (IBEX, Canadá); BAY RES 2690 (Bayer, Alemania); AGM 1470 (Harvard University, EE. UU., Takeda, Japón, y TAP, EE. UU.); AG 13925 (Agouron, EE. UU.); Tetratiomolibdato (University of Michigan, EE. UU.); GCS 100 (Wayne State University, EE. UU.) CV 247 (Ivy Medical, Reino Unido); CKD 732 (Chong Kun Dang, South Korea); irsogladine, (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577 (Aventis, Francia); WX 360 (Wilex, Alemania); escualamina, (Genaera, EE. UU.); RPI 4610 (Sirna, EE. UU.); inhibidores de heparanasa (InSight, Israel); KL 3106 (Kolon, South Korea); Honokiol (Emory University, EE. UU.); ZK CDK (Schering AG, Alemania); ZK Angio (Schering AG, Alemania); ZK 229561 (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300

(XOMA, EE. UU.); VGA 1102 (Taisho, Japón); antagonistas de VE-cadherina-2 (ImClone Systems, EE. UU.); Vasostatina (National Institutes of Health, EE. UU.); Flk-1 (ImClone Systems, EE. UU.); TZ 93 (Tsumura, Japón); TumStatin (Beth Israel Hospital, EE. UU.); FLT 1 soluble truncado (receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular) (Merck & Co, EE. UU.); ligandos Tie-2 (Regeneron, EE. UU.); e inhibidor de trombospodina 1 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, EE. UU.).

Los ejemplos adicionales de agentes terapéuticos que pueden usarse con los compuestos de la invención incluyen agentes (por ejemplo, anticuerpo, regiones de unión al antígeno, o receptores solubles) que se unen específicamente e inhiben la actividad de los factores de crecimiento, tales como antagonistas del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión), y anticuerpos o regiones de unión al antígeno que se unen específicamente a su receptor c-Met. Tales agentes son conocidos en la técnica.

Otro ejemplo de un agente terapéutico que puede usarse en combinación con compuestos de la invención es un inhibidor de la autofagia. Los inhibidores de la autofagia son conocidos en la técnica e incluyen, de modo no taxativo, cloroquina, 3-metiladenina, hidroxicloroquina (Plaquenil™), bafilomicina A1, ribósido de 5-amino-4-imidazol carboxamida (AICAR), ácido okadaico, toxinas de algas supresoras de la autofagia que inhiben las fosfatasa de proteína de tipo 2A o tipo 1, análogos de cAMP y fármacos que elevan los niveles de cAMP como adenosina, LY204002, ribósido de N6-mercaptopurina y vinblastina. Además, es posible utilizar ARNip o antisentido que inhibe la expresión de proteínas que incluyen, de modo no taxativo, ATG5 (las que están involucradas en la autofagia). En algunas modalidades, una o más terapias adicionales incluyen un inhibidor de la autofagia.

Otro ejemplo de agente terapéutico que puede utilizarse en combinación con los compuestos cristalinos de la invención es un agente antineoplásico conocido en la técnica. En algunas modalidades, la o las terapias adicionales incluyen un agente antineoplásico. Los ejemplos no taxativos de agentes antineoplásicos incluyen acemannan, aclarubicina, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelide, anastrozol, ancer, ancestim, arglabin, trióxido de arsénico, BAM-002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleukina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileukina diftitox, deslorelina, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, diclofenaco HIT, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína,

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

idiotípico de CEA (Trilex), MAb de LYM-1-yodo 131 (Techni clone), MAb de mucina epitelial polimórfica-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogaril, mitumomab, motexafin gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecan, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfosico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiopurpurina de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna contra el melanoma (Instituto Sloan Kettering), vacuna oncolisada contra el melanoma (Colegio Médico de Nueva York), vacuna de lisados celulares virales contra el melanoma (Hospital Real de Newcastle), o valspodar.

Los ejemplos adicionales de agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con compuestos de la invención incluyen ipilimumab (Yervoy®); tremelimumab; galiximab; nivolumab, también conocido como BMS-936558 (Opdivo®); pembrolizumab (Keytruda®); avelumab (Bavencio®); AMP224; BMS-936559; MPDL3280A, también conocido como RG7446; MEDI-570; AMG557; MGA271; IMP321; BMS-663513; PF-05082566; CDX-1127; anti-OX40 (Providence Health Services); huMAbOX40L; atacicept; CP-870893; lucatumumab; dacetuzumab; muromonab-CD3; ipilumumab; MEDI4736 (Imfinzi®); MSB0010718C; AMP 224; adalimumab (Humira®); ado-trastuzumab emtansina (Kadcyla®); aflibercept (Eylea®); alemtuzumab (Campath®); basiliximab (Simulect®); belimumab (Benlysta®); basiliximab (Simulect®); belimumab (Benlysta®); brentuximab vedotina (Adcetris®); canakinumab (Ilaris®); certolizumab pegol (Cimzia®); daclizumab (Zenapax®); daratumumab (Darzalex®); denosumab (Prolia®); eculizumab (Soliris®); efalizumab (Raptiva®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); golimumab (Simponi®); ibritumomab tiuxetano (Zevalin®); infliximab (Remicade®); motavizumab (Numax®); natalizumab (Tysabri®); obinutuzumab (Gazyva®); ofatumumab (Arzerra®); omalizumab (Xolair®); palivizumab (Synagis®); pertuzumab (Perjeta®); pertuzumab (Perjeta®); ranibizumab (Lucentis®); raxibacumab (Abthrax®); tocilizumab (Actemra®); tositumomab; tositumomab-i-131; tositumomab y tositumomab-i-131 (Bexxar®); ustekinumab (Stelara®); AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 706; AMG 745; y AMG 951.

Los compuestos descritos en la presente pueden usarse en combinación con los agentes descritos en la presente u otros agentes adecuados, dependiendo de la afección en tratamiento. Por lo tanto, en algunas modalidades los uno o más compuestos de la descripción serán coadministrados con otras terapias como se describe en el presente documento. Cuando se usan en terapias de combinación, los compuestos descritos en la

presente se pueden administrar con el segundo agente de forma simultánea o separada. Esta administración combinada puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas, y la administración separada. Es decir, un compuesto descrito en el presente y cualquiera de los agentes descritos aquí pueden ser formulados juntos en la misma forma de dosificación y administrados simultáneamente. Alternativamente, un compuesto de la invención y cualquiera de las terapias descritas en el presente documento pueden administrarse simultáneamente, estando ambos agentes presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente descripción puede ser administrado y seguido por cualquiera de las terapias descritas en el presente documento, o viceversa. En algunas modalidades del protocolo de administración por separado, un compuesto de la invención y cualquiera de las terapias aquí descritas se administran con unos minutos de diferencia, o con unas horas de diferencia, o con unos días de diferencia.

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

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

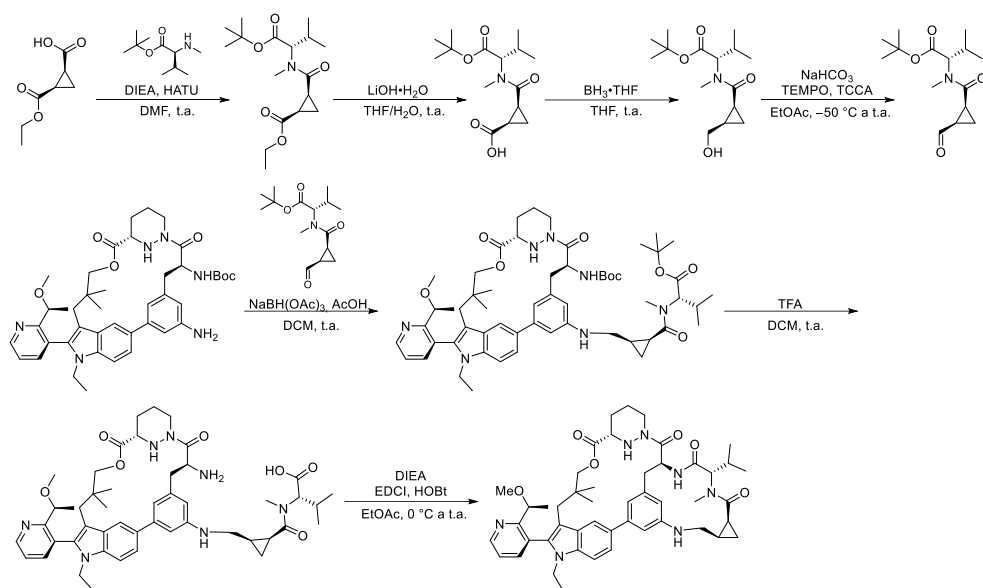
Debido a que un aspecto de la presente invención contempla el tratamiento de la enfermedad o los síntomas asociados a esta con una combinación de compuestos farmacéuticamente activos que se pueden administrar de forma separada, la invención se

relaciona adicionalmente con la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit puede comprender dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la presente invención y una o más terapias adicionales. El kit puede incluir un recipiente para contener las composiciones separadas, como un frasco dividido o un paquete de lámina dividido. Los ejemplos adicionales de contenedores incluyen jeringas, cajas y bolsas. En algunas modalidades, el kit puede comprender instrucciones para el uso de los componentes individuales. La forma de kit es particularmente favorable cuando los componentes individuales se administran preferentemente en distintas formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral) se administran en intervalos de dosificación diferentes, o cuando el profesional de la salud tratante desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Ejemplos

La descripción se ilustra de forma más detallada mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como taxativos del alcance o espíritu de la presente descripción a los procedimientos específicos descritos en la presente. Se entenderá que los ejemplos se proporcionan para ilustrar determinadas modalidades y que no se pretende con ellos fijar ninguna limitación al alcance de la descripción. También se debe comprender que es posible recurrir a otras modalidades, modificaciones y equivalentes diferentes de estas que puedan presentarse a los expertos en la técnica, sin apartarse del espíritu de la presente invención o el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Síntesis del Compuesto A178 - (9*S*,15*S*,18*S*,20*aS*,21*aR*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,21,21*a*,22,23-hexadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)ciclopropa[*o*]pirrolo[3,4-*z*][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontin-8,14,17,20(20*aH*)-tetraona



Etap 1. A una mezcla agitada de ácido (1*S*,2*R*)-2-(etoxicarbonil)ciclopropan-1-carboxílico (2,70 g, 17,1 mmol, configuración absoluta asumida), (2*S*)-3-metil-2-(metilamino)butanoato de *terc*-butilo (3,20 g, 17,1 mmol) y DIPEA (6,6 g, 51,2 mmol) en DMF (30 mL) se añadió HATU (9,70 g, 25,6 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (40 mL), se extrajo con DCM (3 x 30 mL), se lavó con salmuera (3 x 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de fase normal para proporcionar (1*R*,2*S*)-2-[[[(2*S*)-1-(*terc*-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de etilo (4,80 g, rendimiento del 77 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para C₁₇H₂₉NO₅: 328,2; encontrado 328,2.

Etap 2. A una mezcla agitada de (1*R*,2*S*)-2-[[[(2*S*)-1-(*terc*-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil]ciclopropan-1-carboxilato de etilo (4,60 g, 14,1 mmol) en THF (50 mL) y H₂O (10 mL) se le añadió LiOH·H₂O (1,20 g, 28,1 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con H₂O (20 mL), se ajustó a pH 6 mediante la adición de HCl acuoso, se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1*R*,2*S*)-2-[[[(2*S*)-1-(*terc*-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil]ciclopropan-1-carboxílico (3,40 g, en bruto) como un aceite oscuro. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para C₁₅H₂₅NO₅: 300,2; encontrado 300,2.

Etap 3. A una mezcla agitada de ácido (1*R*,2*S*)-2-[[[(2*S*)-1-(*terc*-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil]ciclopropan-1-carboxílico (3,00 g, en bruto) en THF (30 mL)

y se le añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (5 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl sat. ac. (10 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL), se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ((2*S*)-2-{1-[(1*S*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (1,70 g, en bruto) como un aceite oscuro. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: 286,2; encontrado 286,3.

Etapas 4. A una mezcla agitada de ((2*S*)-2-{1-[(1*S*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (850 mg, en bruto), NaHCO_3 (751 mg, 8,9 mmol) y TEMPO (9,3 mg, 0,06 mmol) en EtOAc (20 mL) se le añadió una solución de TCCA (727 mg, 3,1 mmol) en EtOAc (10 mL) por goteo a -50 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat. ac. (10 mL), se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de fase normal para obtener ((2*S*)-2-{1-[(1*S*,2*R*)-2-formilciclopropil]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (400 mg, rendimiento del 23 % en 3 etapas) como un aceite marrón. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: 284,2; encontrado 284,2.

Etapas 5. A una mezcla agitada de ((6³*S*,4*S*)-2⁵-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0,40 mmol) y ((2*S*)-2-{1-[(1*S*,2*R*)-2-formilciclopropil]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (139 mg, 0,50 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (174 mg, 0,80 mmol) y AcOH (12,0 mg, 0,20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó luego mediante la adición de H_2O (10 mL), se extrajo con DCM (2 x 20 mL), se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de fase normal para proporcionar *N*-((1*S*,2*R*)-2-(((6³*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)metil)ciclopropan-1-carbonil)-*N*-metil-*L*-valinato de *tert*-butilo (240 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{57}\text{H}_{79}\text{N}_7\text{O}_9$: 1006,6; hallada 1006,3.

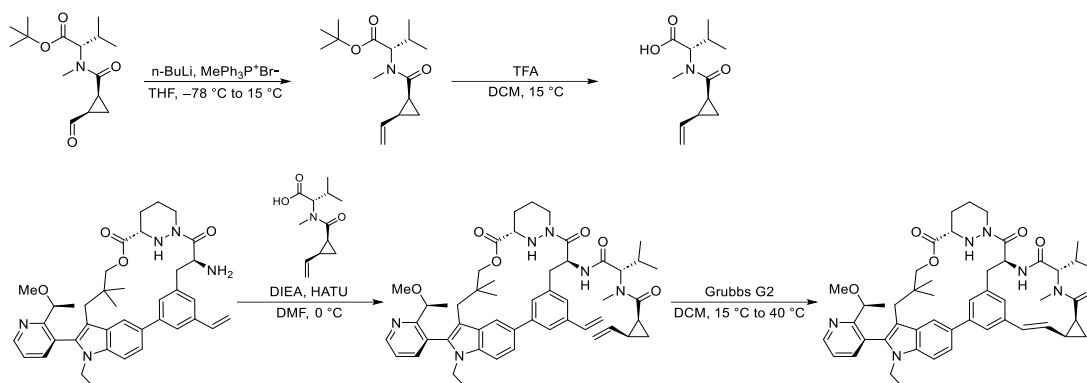
Etapas 6. A una mezcla agitada de *N*-((1*S*,2*R*)-2-(((6³*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-

1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)metil)ciclopropan-1-carbonil)-N-metil-L-valinato de *terc*-butilo (200 mg, 0,20 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió TFA (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida para proporcionar N-(((1S,2R)-2-((((6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)metil)ciclopropan-1-carbonil)-N-metil-L-valina (200 mg, en bruto) como un sólido. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₄₈H₆₃N₇O₇: 850,5; hallada 850,4.

Etapas 7. A una mezcla agitada de N-(((1S,2R)-2-((((6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)metil)ciclopropan-1-carbonil)-N-metil-L-valina (230 mg, en bruto), DIPEA (349 mg, 2,70 mmol) y EDCI (259 mg, 1,40 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó HOBt (182 mg, 1,4 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (9S,15S,18S,20aS,21aR)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,21,21a,22,23-hexadecahidro-8H-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)ciclopropa[*o*]pirrolo[3,4-z][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontin-8,14,17,20(20aH)-tetraona (2,8 mg, 1,5 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₄₈H₆₁N₇O₆: 832,5; hallada 832,5; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,74 – 8,72 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,87 – 7,85 (m, 1H), 7,69 – 7,67 (m, 2H), 7,55 – 7,52 (m, 1H), 7,49 – 7,47 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,62 – 5,60 (m, 1H), 5,06 – 5,03 (m, 1H), 4,62 – 4,60 (m, 1H), 4,45 – 4,42 (m, 1H), 4,34 – 4,32 (m, 1H), 4,18 – 4,11 (m, 1H), 4,08 – 4,02 (m, 2H), 3,87 – 3,85 (m, 1H), 3,78 – 3,76 (m, 1H), 3,48 – 3,40 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,13 – 3,11 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,87 – 2,82 (m, 3H), 2,73 – 2,70 (m, 2H), 2,19 – 2,16 (m, 2H), 2,03 – 1,94 (m, 2H), 1,69 – 1,67 (m, 2H), 1,47 – 1,45 (m, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,01 – 0,99 (m, 3H), 0,97 – 0,96 (m, 2H), 0,89 – 0,87 (m, 2H), 0,86 (s, 1H), 0,58 (s, 3H).

Síntesis del Compuesto A175 - (9S,15S,18S,20aS,21aS,E)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,21,21a-tetradecahidro-8H-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-

(meteno)ciclopropa[o]pirrolo[3,4-z][1]oxa[7,10,13]triazaciclotropiacontin-8,14,17,20(20aH)-tetraona



Etapla 1. A una solución agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (3,80 g, 10,6 mmol) en THF seco (70 mL) se añadió *n*-BuLi (2,4 M en hexano, 4,4 mL, 10,6 mmol) por goteo a -78°C . Esta mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego se agitó a 10°C durante 1 hora. Después de este tiempo, se añadió por goteo a 15°C una solución de *N*-((1*S*,2*R*)-2-formilciclopropan-1-carbonil)-*N*-metil-*L*-valinato de *terc*-butilo (600 mg, 2,12 mmol, configuración absoluta asumida) en THF seco (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a 15°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 10 % de NH_4Cl ac. (20 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL), se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de fase normal para proporcionar *N*-metil-*N*-((1*S*,2*S*)-2-vinilciclopropan-1-carbonil)-*L*-valinato de *terc*-butilo (500 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI) *m/z*: [*M* + *H*] calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3$: 282,2; hallada 282,3.

Etapla 2. A una solución de *N*-metil-*N*-((1*S*,2*S*)-2-vinilciclopropan-1-carbonil)-*L*-valinato de *terc*-butilo (120 mg, 0,43 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió TFA (2,5 mL) a 15°C . La mezcla resultante se agitó a 15°C durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-metil-*N*-((1*S*,2*S*)-2-vinilciclopropan-1-carbonil)-*L*-valina (100 mg, crudo) como un aceite. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [*M* + *H*] calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 226,1; hallada 226,2.

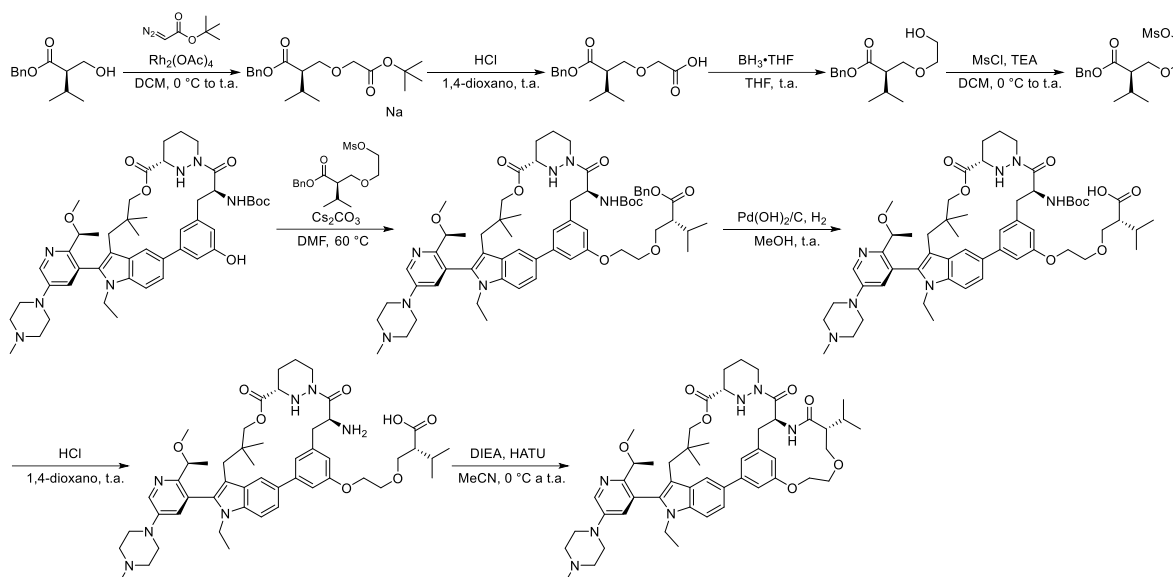
Etapla 3. A una solución agitada de (6³*S*,4*S*)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2⁵-vinil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-5,7-diona (120 mg, 0,18 mmol) en DMF (5 mL) se le agregaron *N*-metil-*N*-((1*S*,2*S*)-2-vinilciclopropan-1-carbonil)-*L*-valina (81,0 mg, en bruto), DIEA (232 mg, 1,80 mmol), y HATU (102 mg, 0,27 mmol) en partes a 0°C . La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 horas. La mezcla de reacción entonces se vertió en H_2O fría (30 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL), se lavó con H_2O (20 mL), se trató con

salmuera (20 mL), se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (1*S*,2*S*)-*N*-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2⁵-vinil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-benzenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-*N*-metil-2-vinilciclopropan-1-carboxamida (110 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₁H₆₄N₆O₆: 857,5; hallada 857,3.

Etapas 4. A una solución de (1*S*,2*S*)-*N*-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2⁵-vinil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-benzenacicloundecafane-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-*N*-metil-2-vinilciclopropan-1-carboxamida (100 mg, 0,12 mmol) agitada en DCM (10 mL) se le agregó catalizador de Grubbs de 2.^a generación (51 mg, 0,060 mmol) a 15 °C bajo una atmósfera de N₂. Esta mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción entonces se concentró a presión reducida y se purificó mediante TLC preparativa de fase normal para proporcionar (9*S*,15*S*,18*S*,20*aS*,21*aS*,*E*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,21,21*a*-tetradecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)ciclopropano[3,4-*z*][1]oxa[7,10,13]triazaciclótetracontin-8,14,17,20(20*aH*)-tetraona (12,0 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₄₉H₆₀N₆O₆: 829,4; hallada 829,3; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,78 – 8,69 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 15,7, 10,6 Hz, 1H), 5,51 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 4,32 – 4,27 (m, 1H), 4,24 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,19 – 4,08 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,21 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,07 – 2,98 (m, 1H), 2,82 – 2,71 (m, 2H), 2,48 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 2,37 (dd, *J* = 14,8, 7,8 Hz, 1H), 2,30 – 2,12 (m, 3H), 1,96 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,85 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,63 (dd, *J* = 16,6, 8,2 Hz, 1H), 1,53 (dd, *J* = 11,1, 5,5 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,31 (dd, *J* = 12,7, 7,5 Hz, 1H), 0,92 (dt, *J* = 6,4, 4,8 Hz, 12H), 0,44 (s, 3H).

Síntesis del Compuesto A152 - (9*S*,15*S*,18*R*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5,5-dimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,21,22-tetradecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-

u][1,4,17]trioxa[8,11]diazaciclonoacosa-8,14,17-triona



Etap 1. A una solución agitada de (2*R*)-2-(hidroximetil)-3-metilbutanoato de (10,0 g, 45,0 mmol) y *tert*-butilo 2-diazoacetato de bencilo (12,8 g, 90,0 mmol) en DCM (100 mL) se le agregó Rh₂(OAc)₄ (994 mg, 2,25 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, la torta del filtro se lavó con DCM (3 x 20 mL), el filtrado se concentró a presión reducida, y te residue se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (2*R*)-2-[[2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetoxi]metil]-3-metilbutanoato de bencilo (6,00 g, 40 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculada para C₁₉H₂₈O₅: 359,2; hallada 359,2.

Etap 2. (2*R*)-2-[[2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetoxi]metil]-3-metilbutanoato de bencilo (6,00 g, 17,8 mmol) se agregó a una solución agitada de HCl en 1,4-dioxano (4,0 M, 15,0 mL, 60,0 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego, se concentró la mezcla a presión reducida, se neutralizó hasta pH 7 mediante la adición de NaHCO₃ sat. ac., se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se lavó con salmuera (3 x 5 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido [(2*R*)-3-(benciloxi)-2-isopropil-3-oxopropoxi]acético (3,00 g, en bruto) como un aceite amarillo claro. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculada para C₁₅H₂₀O₅: 303,1; hallada 303,1.

Etap 3. Ácido [(2*R*)-3-(benciloxi)-2-isopropil-3-oxopropoxi]acético (3,00 g, en bruto) se agregó a una solución agitada de complejo de BH₃•THF (1,0 M en THF, 32,1 mL, 32,1 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida para proporcionar (2*R*)-2-[(2-hidroxietoxi) metil]-3-metilbutanoato de bencilo (1,50 g, en bruto) como un aceite amarillo claro. Este material

se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para $C_{15}H_{22}O_4$: 267,2; hallada 267,2.

Etapas 4. A una solución agitada de (2*R*)-2-[(2-hidroxietoxi)metil]-3-metilbutanoato de bencilo (1,00 g, en bruto) y TEA (1,14 g, 11,3 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó MsCl (860 mg, 7,51 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (2*R*)-2-[[2-(metanesulfonilo)etoxi]metil]-3-metilbutanoato de bencilo (687 mg, 17 % de rendimiento en 3 etapas) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para $C_{16}H_{24}O_6S$: 345,1; hallada 345,2.

Etapas 5. A una solución agitada de ((6³S,4*S*)-1¹-etil-2⁵-hidroxi-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)carbamato de *tert*-butilo (1,10 g, 1,31 mmol) y Cs₂CO₃ (1,28 g, 3,94 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó (2*R*)-2-[[2-(metanesulfonilo)etoxi]metil]-3-metilbutanoato de bencilo (678 mg, 1,97 mmol) en partes a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60 °C. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, se trató con salmuera, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar (2*R*)-2-((2-(((6³S,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)oxi)etoxi)metil)-3-metilbutanoato de bencilo (750 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para $C_{62}H_{83}N_7O_{10}$: 1086,6; hallada 1087,3.

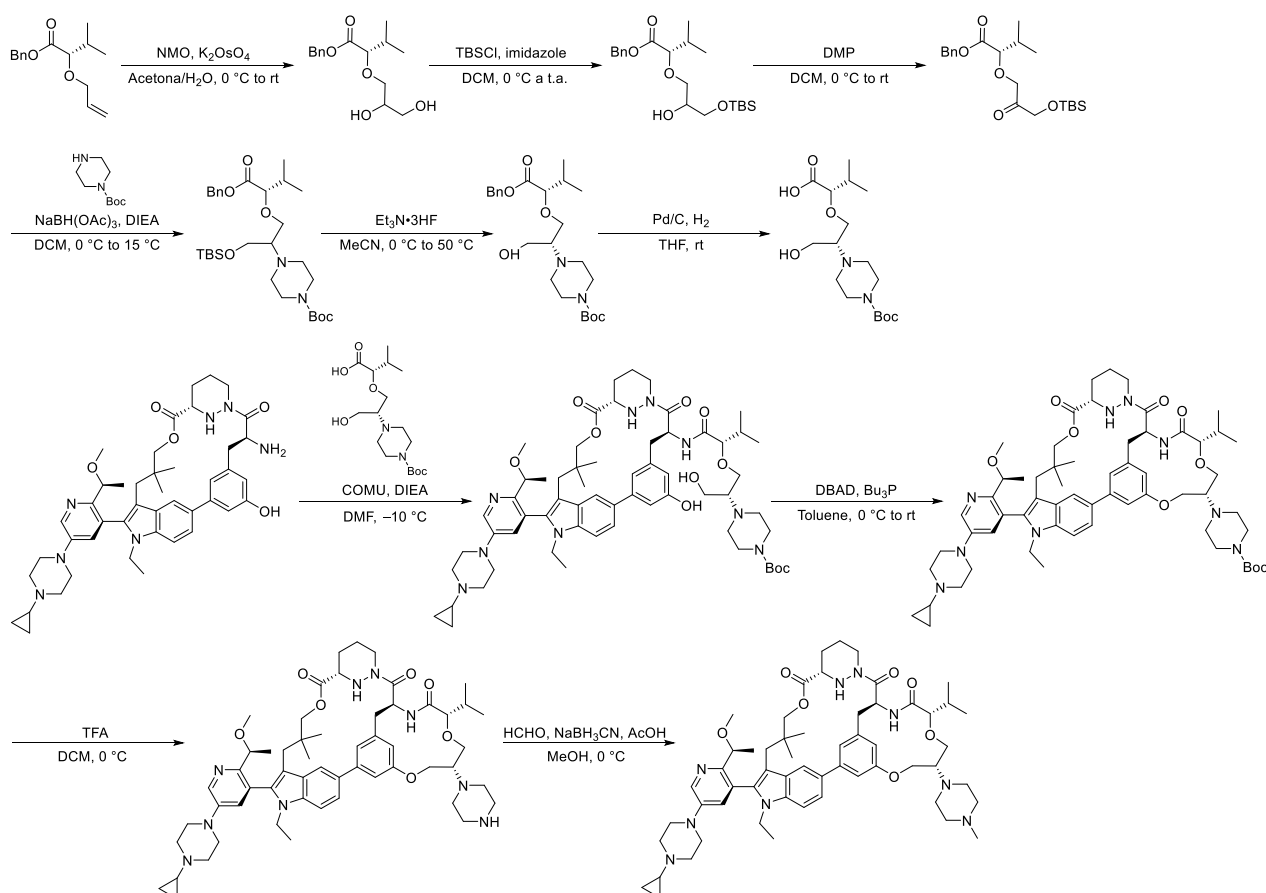
Etapas 6. A una solución agitada de (2*R*)-2-((2-(((6³S,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)oxi)etoxi)metil)-3-metilbutanoato de bencilo (840 mg, 0,773 mmol) en MeOH (5,0 mL) se le agregó Pd(OH)₂/C (724 mg, 20 % en peso) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2*R*)-2-((2-(((6³S,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-

piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)oxi)etoxi)metil)-3-metilbutanoico (670 mg, en bruto) como un sólido blanco. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para C₅₅H₇₇N₇O₁₀: 996,6; hallada 996,4.

Etapas 7. Se agregó ácido (2*R*)-2-((2-(((6³S,4*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafane-2⁵-il)oxi)etoxi)metil)-3-metilbutanoico (670 mg, en bruto) a una solución de HCl en 1,4-dioxano (4,0 M, 5,0 mL, 20 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se concentró a presión reducida para proporcionar el producto ácido (2*R*)-2-((2-(((6³S,4*S*)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)oxi)etoxi)metil)-3-metilbutanoico (810 mg, en bruto) como un sólido amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para C₅₀H₆₉N₇O₈: 896,5; hallada 896,9.

Etapas 8. A una solución agitada de ácido (2*R*)-2-((2-(((6³S,4*S*)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)oxi)etoxi)metil)-3-metilbutanoico (810 mg, en bruto) y DIEA (3,50 g, 27,1 mmol) en MeCN (800 mL) se le agregó HATU (1,03 g, 2,71 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (9*S*,15*S*,18*R*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5,5-dimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,21,22-tetradecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*u*][1,4,17]trioxa[8,11]diazaciclononacosin-8,14,17-triona (76,0 mg, 11 % de rendimiento en 3 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para C₅₀H₆₇N₇O₇: 878,5; hallada 878,6; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,46 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 – 6,96 (m, 2H), 5,54 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 4H), 4,21 – 3,91 (m, 3H), 3,77 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 3,65 – 3,39 (m, 4H), 3,26 (s, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,03 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 2,86 – 2,63 (m, 3H), 2,48 – 2,40 (m, 7H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (br s, 1H), 1,90 – 1,72 (m, 2H), 1,69 – 1,45 (m, 2H), 1,33 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,10 – 0,93 (m, 6H), 0,89 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,38 (s, 3H).

Síntesis del Compuesto A285 - (9S,15S,18S,21S)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5-dimetil-21-(4-metilpiperazin-1-il)-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,21,22-dodecahidro-8H,14H,20H-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-q][1,13,26]trioxa[4,7]diazaciclononacosin-8,14,17(18H)-triona



Etap 1. A una solución agitada de (2S)-3-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)butanoato de bencilo (110 g, 443 mmol) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (104 g, 886 mmol) en acetona (500 mL) y H₂O (500 mL) se le agregó dihidrato de osmato de potasio(VI) (4,90 g, 13,3 mmol) en partes a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción entonces se extrajo con EtOAc (3 x 1 L), se lavó con salmuera (3 x 1 L), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (2S)-2-(2,3-dihidroxiropoxi)-3-metilbutanoato de bencilo (95,0 g, 76 % de rendimiento) como un aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₁₅H₂₂O₅: 283,2; hallada 283,1.

Etap 2. A una solución agitada de (2S)-2-(2,3-dihidroxiropoxi)-3-metilbutanoato de bencilo (4,00 g, 14,2 mmol) y imidazol (1,93 g, 28,3 mmol) en DCM (40 mL) se le agregó

TBSCI (2,03 g, 13,5 mmol) por goteo a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H₂O (50 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL), se lavó con salmuera (3 x 80 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar (2*S*)-2-{3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-hidroxiopropoxi}-3-metilbutanoato de bencilo (3,70 g, 66 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₂₁H₃₆O₅Si: 397,2; hallada 397,1.

Etapas 3. A una solución agitada de (2*S*)-2-{3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-hidroxiopropoxi}-3-metilbutanoato de bencilo (2,00 g, 5,04 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó peryodinano de Dess–Martin (4,28 g, 10,1 mmol) por goteo a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. (20 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-2-(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-oxopropoxi)-3-metilbutanoato de bencilo (1,95 g, en bruto). Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + NH₄] calculada para C₂₁H₃₄O₅Si: 412,3; hallada 412,2.

Etapas 4. A una solución agitada de (S)-2-(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-oxopropoxi)-3-metilbutanoato de bencilo (1,95 g, en bruto) y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (920 mg, 4,94 mmol) en DCM (20 mL) se le agregaron DIEA (640 mg, 4,94 mmol) y NaBH(OAc)₃ (1,05 g, 4,94 mmol) en partes a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 5 horas. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat. ac. a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL), se lavó con salmuera (3 x 70 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar 4-[(4*S*)-4-isopropil-10,10,11,11-tetrametil-3-oxo-1-fenil-2,5,9-trioxa-10-siladodecan-7-il]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 35 % de rendimiento en 2 etapas) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₃₀H₅₂N₂O₆Si: 565,4; hallada 565,3.

Etapas 5. A una solución agitada de 4-[(4*S*)-4-isopropil-10,10,11,11-tetrametil-3-oxo-1-fenil-2,5,9-trioxa-10-siladodecan-7-il]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 1,77 mmol) en MeCN (5,0 mL) se le agregó Et₃N•3HF (5,00 mL, 30,7 mmol) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción entonces se basificó a pH 7 mediante la adición de NaHCO₃ sat. ac., se extrajo

con EtOAc (3 x 30 mL), se lavó con salmuera (3 x 70 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar 4-(1-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)piperazini-1-carboxilato *terc*-butilo (600 mg) como un aceite amarillo. Esta mezcla de epímeros se resolvió luego mediante SFC preparativa quiral para proporcionar 4-(((R)-1-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 18 % de rendimiento, configuración absoluta asumida) como un aceite amarillo y 4-(((S)-1-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (380 mg, 64 % de rendimiento, configuración absoluta asumida) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₂₄H₃₈N₂O₆: 451,3; hallada 451,3.

Etapas 6. Una solución de 4-(((R)-1-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 0,244 mmol) y Pd/C (100 mg) en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo una atmósfera de H₂. La mezcla resultante entonces se filtró, la torta del filtró se lavó con MeOH (5 x 10 mL), y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-2-(((R)-2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-hidroxiopropoxi)-3-metilbutanoico (70 mg, en bruto). Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₁₇H₃₂N₂O₆: 361,2; hallada 361,1.

Etapas 7. A una solución agitada de (6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-2⁵-hidroxi-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-5,7-diona (130 mg, 0,170 mmol) y ácido (S)-2-(((R)-2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-hidroxiopropoxi)-3-metilbutanoico (67,5 mg, en bruto) en DMF (1,5 mL) se le agregaron DIEA (220 mg, 1,70 mmol) y una solución de COMU (78,7 mg, 0,184 mmol) en DMF (0,2 mL) por goteo a -15 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a -10 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H₂O (30 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar 4-(((2R)-1-(((2S)-1-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-2⁵-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H]

calculada para $C_{61}H_{87}N_9O_{10}$: 1106,7; hallada 1106,7.

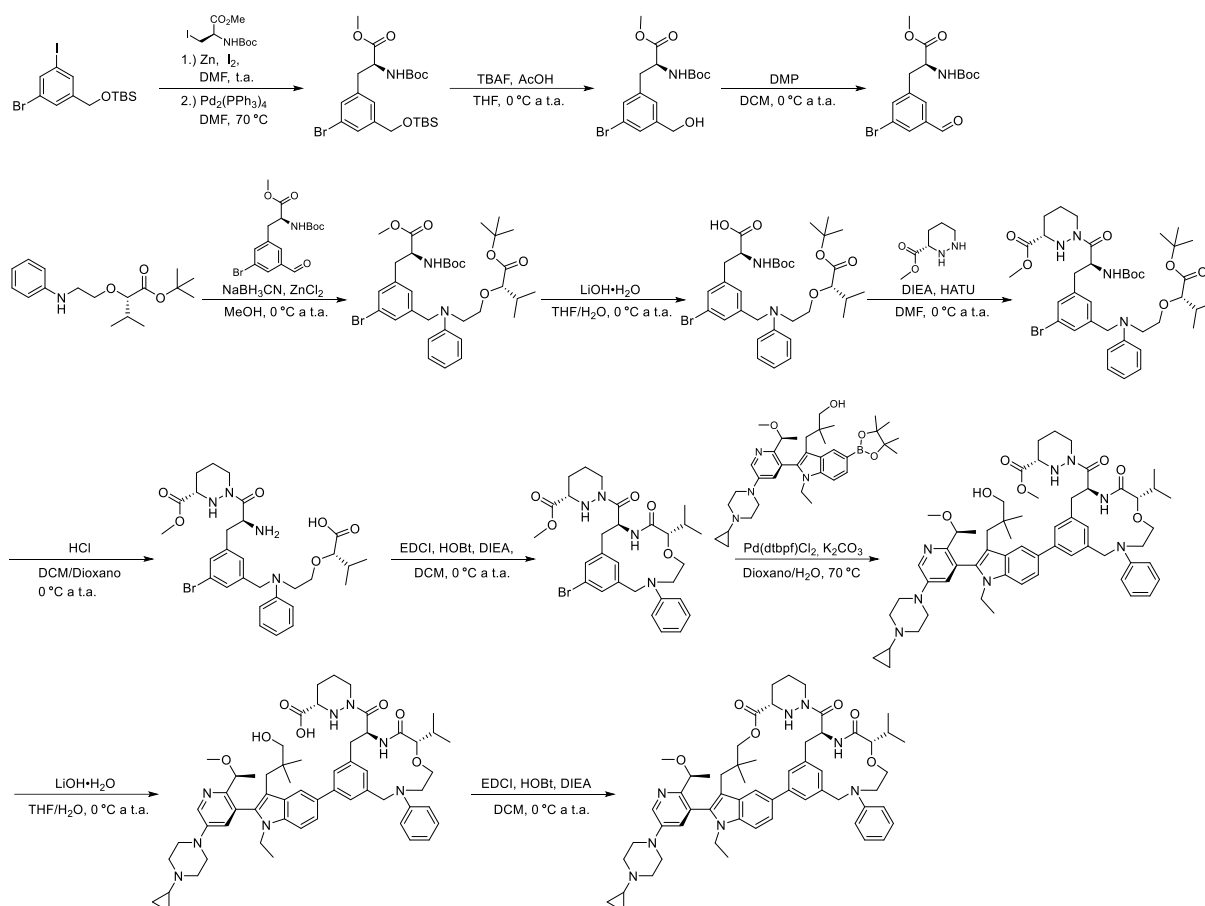
Etapla 8. A una solución agitada de 4-((2*R*)-1-(((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-2⁵-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,137 mmol) y DBAD (158 mg, 0,685 mmol) en tolueno (1,5 mL) se le agregó tributilfosfina (133 mg, 0,685 mmol) por goteo a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H₂O (10 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se lavó con salmuera (3 x 70 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar 4-((9*S*,15*S*,18*S*,21*S*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5-dimetil-8,14,17-trioxo-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,17,18,21,22-tetradecahidro-8*H*,14*H*,20*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*q*][1,13,26]trioxa[4,7]diazaciclononacosin-21-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para $C_{61}H_{85}N_9O_9$: 1088,7; hallada 1088,6.

Etapla 9. A una solución agitada de 4-((9*S*,15*S*,18*S*,21*S*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5-dimetil-8,14,17-trioxo-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,17,18,21,22-tetradecahidro-8*H*,14*H*,20*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*q*][1,13,26]trioxa[4,7]diazaciclononacosin-21-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0,055 mmol) en DCM (0,6 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (0,2 mL) por goteo a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se basificó a pH 8 mediante la adición de NaHCO₃ sat. ac., se extrajo con DCM (3 x 10 mL), se lavó con salmuera (3 x 20 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron a presión reducida para proporcionar (9*S*,15*S*,18*S*,21*S*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5-dimetil-21-(piperazin-1-il)-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,21,22-dodecahidro-8*H*,14*H*,20*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*q*][1,13,26]trioxa[4,7]diazaciclononacosin-8,14,17(18*H*)-triona (65 mg, en bruto). Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para $C_{56}H_{77}N_9O_7$: 988,6; hallada 988,6.

Etapla 10. A una solución agitada de (9*S*,15*S*,18*S*,21*S*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5-dimetil-21-(piperazin-1-il)-

2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,21,22-dodecahidro-8*H*,14*H*,20*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*q*][1,13,26]trioxa[4,7]diazaciclononacosin-8,14,17(18*H*)-triona (65 mg, en bruto) y formaldehído (19,8 mg, 0,660 mmol) en metanol (0,7 mL) se le agregaron AcOH (11,9 mg, 0,198 mmol) y NaBH₃CN (12,4 mg, 0,197 mmol) en partes a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de K₃PO₄ a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se lavó con salmuera (3 x 30 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se concentraron a presión reducida, y se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (9*S*,15*S*,18*S*,21*S*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5-dimetil-21-(4-metilpiperazin-1-il)-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,21,22-dodecahidro-8*H*,14*H*,20*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*q*][1,13,26]trioxa[4,7]diazaciclononacosin-8,14,17(18*H*)-triona (15,1 mg, 27 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₇H₇₉N₉O₇: 1002,6; hallada 1002,7; ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrile-*d*₃) δ 8,41 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,60 – 7,43 (m, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,12 – 6,96 (m, 2H), 6,82 – 6,63 (m, 2H), 5,58 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,49 – 4,30 (m, 1H), 4,29 – 3,95 (m, 4H), 3,91 – 3,81 (m, 1H), 3,75 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,53 – 3,48 (m, 4H), 3,34 (t, *J* = 9,4 Hz, 0H), 3,20 (d, *J* = 5,5 Hz, 5H), 3,13 (s, 2H), 3,10 – 2,97 (m, 1H), 2,88 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,72 (t, *J* = 5,0 Hz, 5H), 2,66 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,77 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,30 (q, *J* = 9,1, 8,1 Hz, 3H), 1,14 (s, 6H), 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,93 – 0,82 (m, 5H), 0,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 0,50 (d, *J* = 9,8 Hz, 3H), 0,45 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 0,36 (s, 2H).

Síntesis del Compuesto A17 - (9*S*,15*S*,18*S*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5-dimetil-22-fenil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,20,21,22,23-tetradecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*q*][1,13]dioxo[4,7,27]triazaciclononacosin-8,14,17(18*H*)-triona



Etapas 1. A una mezcla agitada de cinc (18,4 g, 281 mmol) y (2*R*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-yodopropanoato de metilo (15,4 g, 46,8 mmol) en DMF (60 mL) se añadió una solución de I₂ (8,91 g, 35,1 mmol) en DMF (130 mL). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón, tiempo después del cual se agregó (2*R*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-yodopropanoato de metilo (30,8 g, 93,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Esta mezcla se filtró y el filtrado se añadió a una mezcla agitada de ((3-bromo-5-yodobencil)oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (10,0 g, 23,4 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,60 g, 1,40 mmol) en DMF (18 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 70 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción entonces se inactivó mediante la adición de agua helada (100 mL) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (4 x 150 mL), se trató con salmuera (3 x 50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar (S)-3-(3-bromo-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (5,50 g, 47 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + NH₄] calculada para C₂₂H₃₆BrNO₅Si: 521,2; hallada 521,0.

Etapas 2. A una mezcla agitada de (S)-3-(3-bromo-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (6,00 g, 11,9 mmol) en THF (60 mL) se

añadieron TBAF (6,24 g, 23,9 mmol) y AcOH (1,51 g, 25,1 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se inactivó mediante la adición de agua helada (100 mL) a 0 °C, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (S)-3-(3-bromo-5-(hidroximetil)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (4,00 g, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + NH₄] calculada para C₁₆H₂₂BrNO₅: 407,1; hallada 406,9.

Etapla 3. A una solución agitada de (S)-3-(3-bromo-5-(hidroximetil)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (4,30 g, 11,1 mmol) en DCM (43 mL) se le agregó peryodinano de Dess–Martin (9,39 g, 22,2 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de Na₂S₂O₃ ac. sat. a 0 °C, se extrajo con DCM (3 x 100 mL), se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (S)-3-(3-bromo-5-formilfenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (4,00 g, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + NH₄] calculada para C₁₆H₂₀BrNO₅: 405,1; hallada 405,0.

Etapla 4. A una mezcla agitada de (S)-3-(3-bromo-5-formilfenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (3,00 g, 7,77 mmol) y (2S)-3-metil-2-[2-(fenilamino)etoxi]butanoato de *tert*-butilo (910 mg, 3,11 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió ZnCl₂ (422 mg, 6,32 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 40 minutos a 0 °C. Se agregó entonces NaBH₃CN (586 mg, 9,32 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se inactivó mediante la adición de agua helada (30 mL) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (S)-1-((S)-3-(3-bromo-5-(((2-(((S)-1-(*tert*-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)oxi)etil)(fenil)amino)metil)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (1,70 g, 84 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₃₃H₄₇BrN₂O₇: 665,3; hallada 665,0.

Etapla 5. A una mezcla agitada de (S)-2-(2-((3-bromo-5-((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-3-oxopropil)bencil)(fenil)amino)etoxi)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (2,95 g, 4,44 mmol) en THF (23 mL) y H₂O (7 mL) se le añadió LiOH·H₂O (560 mg, 13,3 mmol) a 0 °C.

La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a 0 °C, se acidificó hasta pH 6 con 1M de HCl ac., se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2*S*)-3-(3-bromo-5-{[(2*S*)-1-(*tert*-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il]oxi}etil)(fenil)amino]metil}fenil)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanoico (2,8 g, en bruto) como un sólido blanco. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para C₃₂H₄₅BrN₂O₇: 649,2; hallada 649,5.

Etapla 6. A una mezcla agitada de ácido (2*S*)-3-(3-bromo-5-{[(2-[(2*S*)-1-(*tert*-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il]oxi}etil)(fenil)amino]metil}fenil)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanoico (3,0 g, en bruto), (3*S*)-1,2-diazinan-3-carboxilato de metilo (666 mg, 4,62 mmol, sal TFA), y DIEA (2,98 g, 23,1 mmol) en DMF (30 mL) se le agregó HATU (2,11 g, 5,54 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se inactivó mediante la adición de agua helada (30 mL) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se trató con salmuera (3 x 30 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(3-bromo-5-{[(2-[(2*S*)-1-(*tert*-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il]oxi}etil)(fenil)amino]metil}fenil)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanoicil]-1,2-diazinan-3-carboxilato de metilo (2,20 g, 60 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₃₈H₅₅BrN₄O₈: 775,3; hallada 775,4.

Etapla 7. A una solución agitada de (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(3-bromo-5-{[(2-[(2*S*)-1-(*tert*-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il]oxi}etil)(fenil)amino]metil}fenil)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanoicil]-1,2-diazinan-3-carboxilato de etilo (2,50 g, 3,22 mmol) en DCM (25 mL) se le agregó una solución de HCl en 1,4-dioxano (4,0 M, 25 mL, 25 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato del ácido (S)-2-(2-((3-((S)-2-amino-3-((S)-3-(metoxycarbonil)tetrahidropiridazin-1(2*H*)-il)-3-oxopropil)-5-bromobencil)(fenil)amino)etoxi)-3-metilbutanoico (3,0 g, en bruto) como un sólido amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₂₉H₃₉BrN₄O₆: 619,2; hallada 619,1.

Etapla 8. A una mezcla agitada clorhidrato del ácido (S)-2-(2-((3-((S)-2-amino-3-((S)-3-(metoxycarbonil)tetrahidropiridazin-1(2*H*)-il)-3-oxopropil)-5-bromobencil)(fenil)amino)etoxi)-3-metilbutanoico (3,0 g, en bruto), EDCI (2,79 g, 18,0 mmol) y HOBt (3,27 g, 24,2 mmol) en

DCM (30 mL) se le agregó DIEA (2,50 g, 19,4 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 mL) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se lavó con NH₄Cl ac. sat. (3 x 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de fase normal para proporcionar (S)-1-((7S,10S)-15-bromo-7-isopropil-8-oxo-3-fenil-6-oxa-3,9-diaza-1(1,3)-benzenacicloundecafan-10-carbonil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 34 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para C₂₉H₃₇BrN₄O₅: 600,2; hallada 600,9.

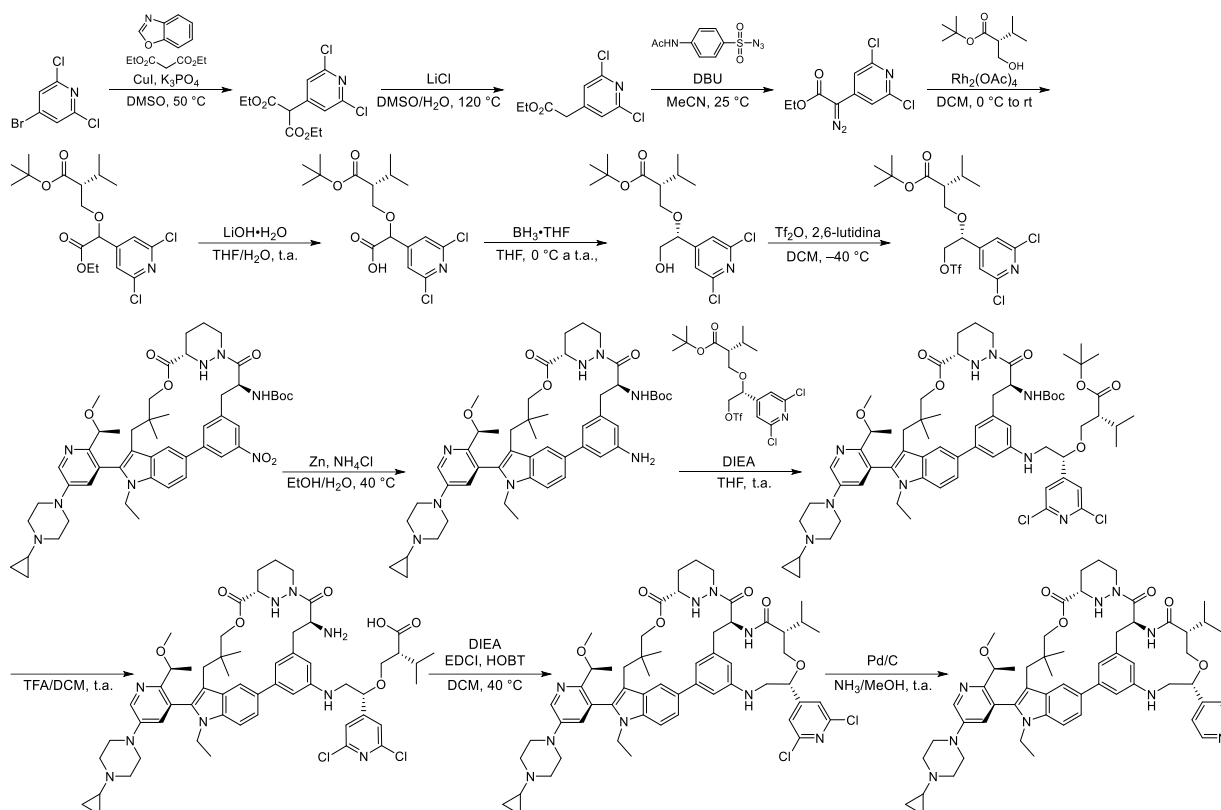
Etapas 9. Una mezcla de 3-[(2*M*)-2-[5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-ilo]-1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-3-ilo]-2,2-dimetilpropan-1-ol (493 mg, 0,799 mmol), (S)-1-((7S,10S)-15-bromo-7-isopropil-8-oxo-3-fenil-6-oxa-3,9-diaza-1(1,3)-bencenacicloundecafan-10-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (401 mg, 0,666 mmol), K₂CO₃ (230 mg, 1,67 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (48,8 mg, 0,067 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y H₂O (1 mL) se agitó durante 3 horas a 70 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción entonces se inactivó mediante la adición de agua helada (5 mL) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (S)-1-((7S,10S)-15-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-7-isopropil-8-oxo-3-fenil-6-oxa-3,9-diaza-1(1,3)-bencenacicloundecafan-10-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (400 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₉H₇₈N₈O₇: 1011,6; hallada 1011,6.

Etapas 10. A una mezcla agitada de (S)-1-((7S,10S)-15-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-7-isopropil-8-oxo-3-fenil-6-oxa-3,9-diaza-1(1,3)-bencenacicloundecafan-10-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (400 mg, 0,40 mmol) en THF (4 mL) y H₂O (1 mL) se le agregó LiOH·H₂O (49,8 mg, 1,19 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición (4 mL) a 0 °C, se acidificó hasta pH 6 con 1M de HCl ac., se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida ácido para proporcionar (S)-1-((7S,10S)-15-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-7-isopropil-8-oxo-3-fenil-6-oxa-3,9-diaza-1(1,3)-bencenacicloundecafan-10-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (380 mg, en bruto)

como un sólido blanco. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : $[M + H]$ calculada para $C_{58}H_{76}N_8O_7$: 997,6; hallada 997,6.

Etapas 11. A una mezcla agitada de ácido (S)-1-((7S,10S)-15-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-7-isopropil-8-oxo-3-fenil-6-oxa-3,9-diaza-1(1,3)-bencenacicloundecafan-10-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (400 mg, en bruto), EDCI (1,49 mg, 1,49 mmol) y HOBt (271 mg, 2,01 mmol) en DCM (40 mL) se le agregó DIEA (2,07 g, 16,0 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (40 mL) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL), se lavó con NH_4Cl sat. ac. (3 x 30 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (9S,15S,18S)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5-dimetil-22-fenil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,20,21,22,23-tetradecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*q*][1,13]dioxo[4,7,27]triazaciclonoacosin-8,14,17(18*H*)-triona (92,0 mg, 23 % en 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z : $[M + H]$ calculada para $C_{58}H_{74}N_8O_6$: 979,6; hallada 979,6; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,51 – 8,42 (m, 2H), 8,11 – 8,05 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,59 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,48 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,62 – 4,44 (m, 2H), 4,26 (t, J = 9,7 Hz, 2H), 4,12 (dd, J = 13,8, 7,4 Hz, 3H), 3,89 – 3,73 (m, 2H), 3,66 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,62 – 3,44 (m, 3H), 3,28 – 3,14 (m, 5H), 3,11 (s, 3H), 2,92 – 2,73 (m, 3H), 2,73 – 2,56 (m, 6H), 2,06 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 1,94 (dt, J = 13,6, 7,3 Hz, 1H), 1,88 – 1,62 (m, 3H), 1,61 – 1,48 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 1,05 – 0,89 (m, 6H), 0,81 (s, 4H), 0,70 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,50 (s, 3H), 0,44 (dd, J = 6,5, 2,2 Hz, 2H), 0,34 (q, J = 3,2, 2,8 Hz, 2H).

Síntesis del Compuesto A1 – (9S,15S,18*R*,21*R*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5-dimetil-21-(piridin-4-il)-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23-tetradecahidro-8*H*,21*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*l*][1,17]dioxo[4,23,26]triazaciclonoacosin-8,14,17-triona



Etap 1. A una mezcla de 4-bromo-2,6-dicloropiridina (10,0 g, 44,1 mmol), CuI (839 mg, 4,41 mmol), K₃PO₄ (23,4 g, 110 mmol) y 1,3-benzoxazol (1,05 g, 8,82 mmol) en DMSO (100 mL) se le agregó malonato de dietilo (9,97 mL, 65,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 50 °C bajo una atmósfera de argón. La reacción se inactivó mediante la adición de H₂O (200 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se trató con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar 2-(2,6-dicloropiridin-4-il)malonato de dietilo (8,29 g, 61 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₁₂H₁₃Cl₂NO₄: 306,0; hallada 306,0.

Etap 2. Una mezcla de 2-(2,6-dicloropiridin-4-il)malonato de dietilo (8,29 g, 27,1 mmol) y LiCl (2,87 g, 67,7 mmol) en H₂O (50 mL) en DMSO (50 mL) se agitó durante 16 horas a 120 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de H₂O (100 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se trató con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal para proporcionar 2-(2,6-dicloropiridin-4-il)acetato de etilo (3,77 g, 59 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₉H₉Cl₂NO₂: 234,0; hallada 234,0.

Etapa 3. A una solución agitada de 2-(2,6-dicloropiridin-4-il)acetato de etilo (3,70 g, 15,8 mmol) y 4-acetamidobencenosulfonil azida (3,80 g, 15,8 mmol) en MeCN (100 mL) se le agregó DBU (7,08 mL, 47,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H₂O (50 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar 2-diazo-2-(2,6-dicloropiridin-4-il)acetato de etilo (1,30 g, 32 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₉H₇Cl₂N₃O₂: 260,0; hallada 260,0.

Etapa 4. A una solución agitada de 2-diazo-2-(2,6-dicloropiridin-4-il)acetato de etilo (1,30 g, 5,00 mmol) y Rh₂(OAc)₄ (44,2 mg, 0,100 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó una solución (*R*)-2-(hidroximetil)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (1,41 g, 7,50 mmol) en DCM (10 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (2*R*)-2-((1-(2,6-dicloropiridin-4-il)-2-etoxi-2-oxoetoxi)metil)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (1,67 g, 79 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₁₉H₂₇Cl₂NO₅: 420,1; hallada 420,1.

Etapa 5. Una mezcla de (2*R*)-2-((1-(2,6-dicloropiridin-4-il)-2-etoxi-2-oxoetoxi)metil)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (1,40 g, 3,33 mmol) y LiOH•H₂O (559 mg, 13,3 mmol) en THF (10 mL) y H₂O (10 mL) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se acidificó to pH 5 mediante la adición de ácido cítrico y entonces se extrajo con DCM (3 x 50 mL), se trató con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-((*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metilbutoxi)-2-(2,6-dicloropiridin-4-il)acético (1,20 g, en bruto) como un aceite incoloro. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 6. A una solución agitada de ácido 2-((*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metilbutoxi)-2-(2,6-dicloropiridin-4-il)acético (1,20 g, en bruto) en THF (15 mL) se le agregó BH₃•THF (12,2 mL, 12,2 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ sat. ac. (30 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL), se trató con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar (2*R*)-2-((1-(2,6-dicloropiridin-4-il)-2-hidroxietoxi)metil)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo como una

mezcla de epímeros. Este material se sometió luego a una purificación mediante SFC preparativa para producir (*R*)-2-(((*S*)-1-(2,6-dicloropiridin-4-il)-2-hidroxietoxi)metil)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (420 mg, 33 % rendimiento en 2 pasos, configuración absoluta asumida) como un aceite incoloro y (*R*)-2-(((*R*)-1-(2,6-dicloropiridin-4-il)-2-hidroxietoxi)metil)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (240 mg, 19 % rendimiento en 2 etapas, configuración absoluta asumida) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₁₇H₂₅Cl₂NO₄: 378,1; hallada 378,3.

Etapla 7. A una solución agitada de (*R*)-2-(((*R*)-1-(2,6-dicloropiridin-4-il)-2-hidroxietoxi)metil)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (200 mg, 0,529 mmol) y 2,6-lutidina (246 µL, 2,12 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó Tf₂O (2,00 mL, 0,800 mmol) por goteo a -40 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a -40 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl sat. ac. (10 mL) a 0 °C, se extrajo con DCM (2 x 10 mL), se trató con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (*R*)-2-(((*R*)-1-(2,6-dicloropiridin-4-il)-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)etoxi)metil)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (650 mg, en bruto) como un aceite amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₁₈H₂₄Cl₂F₃NO₆S: 510,1; hallada 510,1.

Etapla 8. A una mezcla agitada de ((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-2⁵-nitro-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicoundecafan-4-il)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 0,560 mmol) y NH₄Cl (240 mg, 4,48 mmol) en EtOH (15 mL) y H₂O (5 mL) se le agregó polvo de cinc (146 mg, 2,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 40 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante entonces se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa para proporcionar ((6³S,4S)-2⁵-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicoundecafan-4-il)carbamato de *tert*-butilo (390 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₄₉H₆₆N₈O₆: 863,5; hallada 863,5.

Etapla 9. Una solución de DIEA (0,61 mL, 3,480 mmol), ((6³S,4S)-2⁵-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-

bencenacicloundecafan-4-il)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,348 mmol) y (*R*)-2-(((*R*)-1-(2,6-dicloropiridin-4-il)-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)etoxi)metil)-3-metilbutanoato de *terc*-butilo (600 mg, en bruto) en THF (5 mL) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y entonces se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa para proporcionar (*2R*)-2-(((*1R*)-2-(((*6*³*S*,*4S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-25-il)amino)-1-(2,6-dicloropiridin-4-il)etoxi)metil)-3-metilbutanoato de *terc*-butilo (350 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₆₆H₈₉Cl₂N₉O₉: 1222,6; hallada 1222,5.

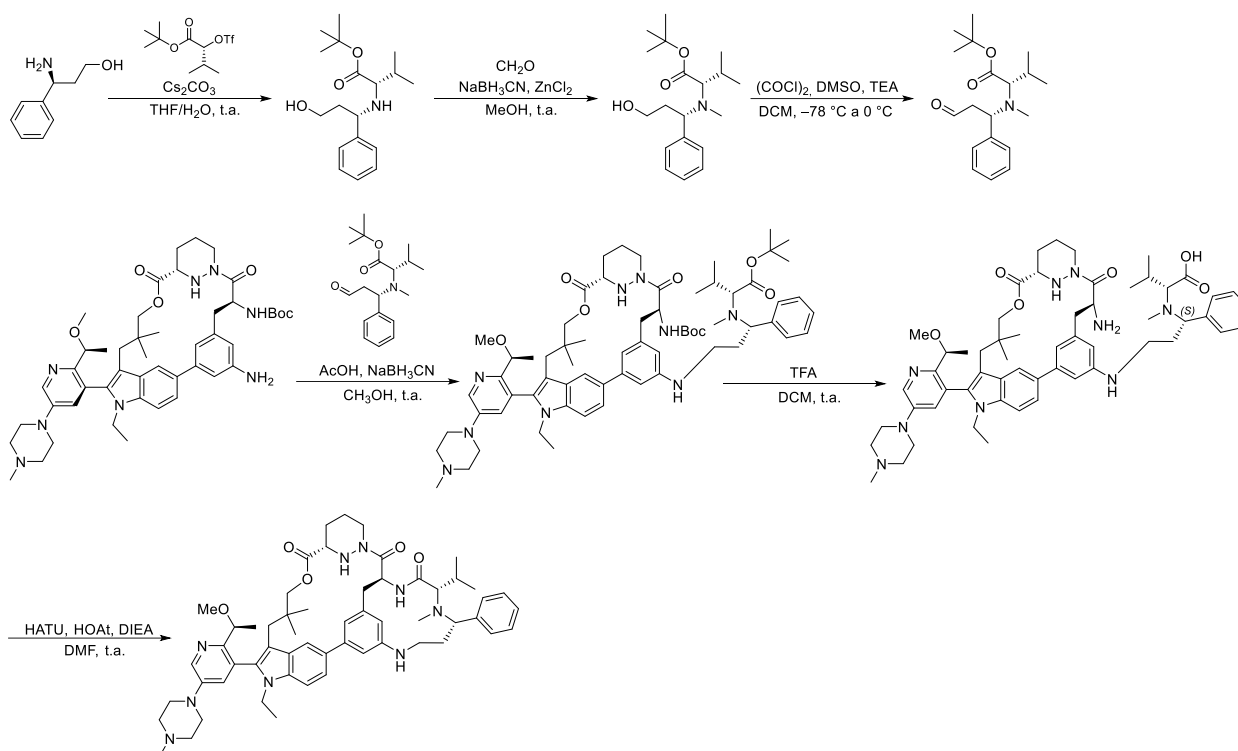
Etapas 10. A una solución agitada de (*2R*)-2-(((*1R*)-2-(((*6*³*S*,*4S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-25-il)amino)-1-(2,6-dicloropiridin-4-il)etoxi)metil)-3-metilbutanoato de *terc*-butilo (310 mg, 0,253 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (2 mL) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla resultante a presión reducida, se neutralizó hasta pH 7 mediante la adición de NaHCO₃ sat. ac., se extrajo con DCM (3 x 10 mL), se trató con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (*2R*)-2-(((*1R*)-2-(((*6*³*S*,*4S*)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-25-il)amino)-1-(2,6-dicloropiridin-4-il)etoxi)metil)-3-metilbutanoico (230 mg, en bruto) como un sólido amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapas 11. A una solución agitada de DIEA (1,30 mL, 7,45 mmol), EDCI (952 mg, 4,96 mmol) y HOBt (336 mg, 2,48 mmol) en DCM (150 mL) se le agregó por goteo una solución de ácido (*2R*)-2-(((*1R*)-2-(((*6*³*S*,*4S*)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-25-il)amino)-1-(2,6-dicloropiridin-4-il)etoxi)metil)-3-metilbutanoico (265 mg, en bruto) en DCM (150 mL) por goteo a 40 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 40 °C. La mezcla resultante se concentró to around 30 mL a presión reducida y entonces se trató con salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa para proporcionar (*9S*,*15S*,*18R*,*21R*)-

3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-21-(2,6-dicloropiridin-4-il)-2-etil-18-isopropil-5,5-dimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23-tetradecahidro-8*H*,21*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4- λ][1,17]dioxo[4,23,26]triazaciclonoacocin-8,14,17-triona (200 mg, 66 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₇H₇₁Cl₂N₉O₆: 1048,5; hallada 1048,5.

Etapas 12. Una mezcla de (9*S*,15*S*,18*R*,21*R*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-21-(2,6-dicloropiridin-4-il)-2-etil-18-isopropil-5,5-dimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23-tetradecahidro-8*H*,21*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4- λ][1,17]dioxo[4,23,26]triazaciclonoacocin-8,14,17-triona (190 mg, 0,181 mmol) y 10 % Pd/C (95 mg) se agitó en una solución de NH₃ en MeOH (7 M, 10 mL) durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas H₂. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH (2 x 5 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar (9*S*,15*S*,18*R*,21*R*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5-dimetil-21-(piridin-4-il)-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23-tetradecahidro-8*H*,21*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4- λ][1,17]dioxo[4,23,26]triazaciclonoacocin-8,14,17-triona (41,4 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₇H₇₃N₉O₆: 980,6; hallada 980,6; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,42 – 8,34 (m, 2H), 8,25 – 8,16 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 5,77 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,40 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 2H), 3,99 – 3,88 (m, 3H), 3,57 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,16 – 3,03 (m, 4H), 3,03 – 2,94 (m, 7H), 2,90 – 2,78 (m, 2H), 2,62 – 2,50 (m, 2H), 2,50 – 2,38 (m, 5H), 2,33 – 2,15 (m, 2H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,66 – 1,48 (m, 2H), 1,47 – 1,39 (m, 1H), 1,38 – 1,24 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,71 – 0,62 (m, 6H), 0,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 0,25 – 0,08 (m, 6H).

Síntesis del Compuesto A13 - (9*S*,15*S*,18*S*,20*S*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-20-fenil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,20,21,22,23-hexadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4- λ][1]oxa[7,10,13,17]tetraazaciclonoacocin-8,14,17-triona



Etapla 1. A una solución agitada de (S)-3-amino-3-fenilpropan-1-ol (2,50 g, 16,5 mmol) y (R)-3-metil-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)butanoato de *terc*-butilo (9,12 g, 29,8 mmol) en THF (25 mL) y H₂O (25 mL) se le agregó Cs₂CO₃ (8,08 g, 24,8 mmol) en partes a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar ((S)-3-hidroxi-1-fenilpropil)-L-valinato de *terc*-butilo (3,34 g, 59 % de rendimiento) como un aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para C₁₈H₂₉NO₃: 308,2; encontrado 308,1.

Etapla 2. A una solución agitada de ((S)-3-hidroxi-1-fenilpropil)-L-valinato de *terc*-butilo (3,34 g, 10,9 mmol) y formaldehído (9,21 g, 107 mmol, solución ac. al 35 %) en CH₃OH (34 mL) se le agregaron ZnCl₂ (14,8 g, 109 mmol) y NaBH₃CN (6,83 g, 109 mmol) en partes a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ sat. ac. a 0 °C, se extrajo con una mezcla 10:1 vol. de DCM:CH₃OH (3 x 90 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar *N*-((S)-3-hidroxi-1-fenilpropil)-*N*-metil-L-valinato de *terc*-butilo (3,23 g, 83 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para C₁₉H₃₁NO₃: 322,2; encontrado 322,1.

Etapla 3. A una solución agitada de cloruro de oxalilo (355 mg, 2,80 mmol) en DCM (18 mL)

se le agregó DMSO (437 mg, 5,60 mmol) por goteo durante 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de N_2 . Posteriormente, se añadió *N*-((*S*)-3-hidroxi-1-fenilpropil)-*N*-metil-*L*-valinato de *tert*-butilo (600 mg, 1,87 mmol) en partes a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, tiempo después del cual se agregó trietilamina (1,50 g, 14,9 mmol) en partes a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción entonces se inactivó mediante la adición de H_2O a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la acuosa fase se extrajo con DCM (3 x 20 mL), se trató con salmuera (3 x 30 mL), y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-metil-*N*-((*S*)-3-oxo-1-fenilpropil)-*L*-valinato de *tert*-butilo (572 mg, en bruto). Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}$: 320,2; hallada 320,1.

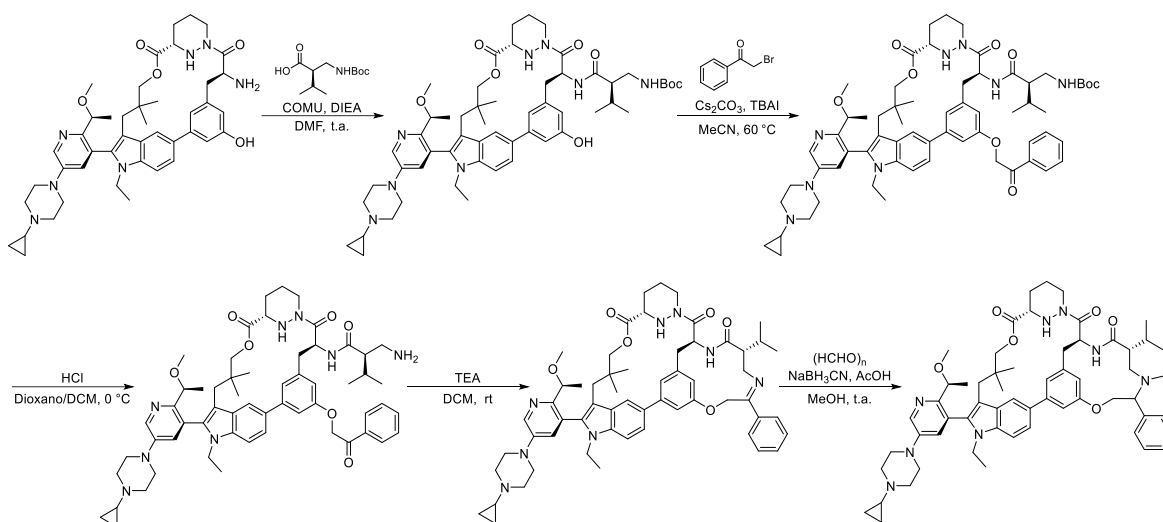
Etapa 4. A una solución agitada de ((6³*S*,4*S*)-2⁵-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 0,597 mmol) y *N*-metil-*N*-((*S*)-3-oxo-1-fenilpropil)-*L*-valinato de *tert*-butilo (572 mg, en bruto) en DCM (63 mL) y CH_3OH (63 mL) se le agregó AcOH (359 mg, 5,97 mmol) por goteo durante 10 minutos a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguido por NaBH_3CN (375 mg, 5,97 mmol) en partes a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 sat. ac. (150 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se extrajo con una mezcla 10:1 vol. de DCM/ CH_3OH (3 x 150 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de fase inversa para proporcionar *N*-((1*S*)-3-(((6³*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-25-yl)amino)-1-fenilpropil)-*N*-metil-*D*-valinato de *tert*-butilo (588 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{66}\text{H}_{93}\text{N}_9\text{O}_8$: 1140,7; hallada 1140,7.

Etapa 5. A una solución agitada de *N*-((1*S*)-3-(((6³*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-25-il)amino)-1-fenilpropil)-*N*-metil-*D*-valinato de *tert*-butilo (588 mg, 0,516 mmol) en DCM (6 mL) se le agregó TFA (6 mL) en partes a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-((1*S*)-3-(((6³*S*,4*S*)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-

metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)-1-fenilpropil)-*N*-metil-*D*-valina (970 mg, en bruto) como un polvo amarillo claro. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₇H₇₇N₉O₆: 984,6; hallada 984,5.

Etapa 6. A una solución agitada de *N*-((1*S*)-3-(((6³*S*,4*S*)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)-1-fenilpropil)-*N*-metil-*D*-valina (970 mg, en bruto) y DIEA (1,29 g, 10,0 mmol) en DMF (97 mL) se le agregaron HATU (380 mg, 1,00 mmol) y HOAt (136 mg, 1,00 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H₂O a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 100mL), se trató con salmuera (3 x 150 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (9*S*,15*S*,18*S*,20*S*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-20-fenil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,20,21,22,23-hexadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*l*][1]oxa[7,10,13,17]tetraazaciclononacosin-8,14,17-triona (40,0 mg, 8 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₇H₇₅N₉O₅: 966,6; hallada 966,6; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 – 8,33 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 4H), 7,29 – 7,14 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,41 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 5,18 – 4,95 (m, 1H), 4,29 – 4,22 (m, 2H), 4,21 – 4,01 (m, 4H), 3,95 – 3,75 (m, 2H), 3,61 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,27 (br s, 5H), 3,23 (s, 3H), 3,18 – 2,97 (m, 2H), 2,96 – 2,80 (m, 3H), 2,66 – 2,60 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 2,22 (br s, 4H), 2,11 – 2,01 (m, 4H), 1,78 – 1,70 (m, 3H), 1,59 – 1,51 (m 1H), 1,33 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,90 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H), 0,87 – 0,72 (m, 6H), 0,37 (s, 3H).

Síntesis del Compuesto A33 - (9*S*,15*S*,18*R*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5,20-trimetil-21-fenil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,19,20,21,22-tetradecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*u*][1,17]dioxo[4,8,11]triazaciclononacosin-8,14,17(18*H*)-triona



Etap 1. A una solución agitada de ((6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-2⁵-hidroxi-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-5,7-diona (1,00 g, 1,31 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó DIEA (1,69 g, 13,1 mmol) seguido por ácido (2*R*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-metilbutanoico (454 mg, 1,96 mmol) y COMU (673 mg, 1,57 mmol) por goteo a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 1 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL), se trató con salmuera (3 x 5 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar ((2*R*)-2-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-2⁵-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxa-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)carbamoil)-3-metilbutil)carbamato de *tert*-butilo (750 mg, 53 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₅H₇₆N₈O₈: 977,6; hallada 978,1.

Etap 2. A una solución agitada de ((2*R*)-2-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-2⁵-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxa-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)carbamoil)-3-metilbutil)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 0,512 mmol) en MeCN (5 mL) se le agregaron Cs₂CO₃ (417 mg, 1,28 mmol) y TBAI (227 mg, 0,614 mmol), seguido por 2-bromoacetofenona (122 mg, 0,614 mmol) en partes a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se trató con salmuera (3 x 30 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar ((2*R*)-2-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-

ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2⁵-(2-oxo-2-feniletoksi)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)carbamoil)-3-metilbutil)carbamato de *terc*-butilo (110 mg, 18 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₆₃H₈₂N₈O₉: 1095,6; hallada 1095,6.

Etapas 3. Se agregó ((2*R*)-2-(((6³S,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2⁵-(2-oxo-2-feniletoksi)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-benzenacicloundecafan-4-il)carbamoil)-3-metilbutil)carbamato de *terc*-butilo (90,0 mg, 0,082 mmol) a una solución de HCl en 1,4-dioxano (1 mL) y DCM (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C bajo una atmósfera de N₂, y entonces se concentró a presión reducida para proporcionar (2*R*)-2-(aminometil)-*N*-((6³S,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2⁵-(2-oxo-2-feniletoksi)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)-3-metilbutanamida (95,0 mg, en bruto) como un aceite amarillo claro. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M/2 + H] calculada para C₅₈H₇₄N₈O₇: 498,3; hallada 498,6.

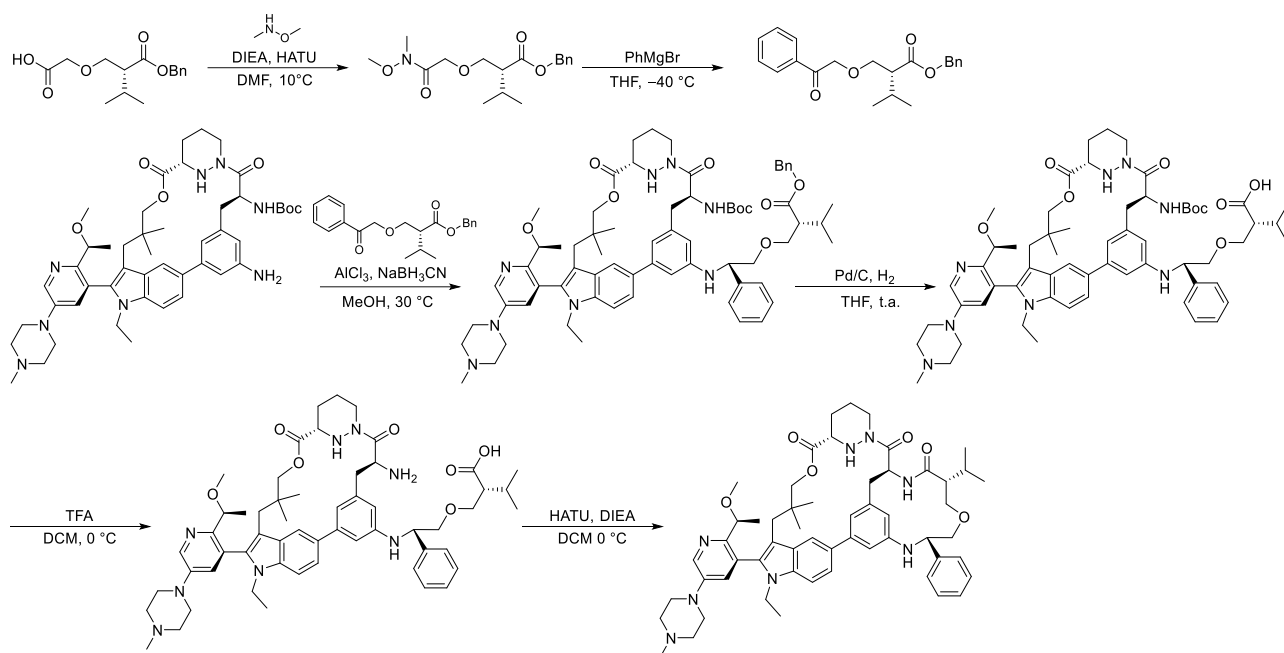
Etapas 4. A una solución agitada de (2*R*)-2-(aminometil)-*N*-((6³S,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2⁵-(2-oxo-2-feniletoksi)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)-3-metilbutanamida (100 mg, en bruto) en DCM (1 mL) se le agregó trimetilamina (1,0 mL) por goteo durante 10 minutos a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se inactivó mediante la adición de agua helada a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), se trató con salmuera (3 x 10 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante TLC preparativa de fase normal para proporcionar (9*S*,15*S*,18*R*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5-dimetil-21-fenil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,19,22-dodecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*u*][1,17]dioxo[4,8,11]triazaciclononacosin-8,14,17(18*H*)-triona (55,0 mg, 62 % de rendimiento en 2 etapas) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₈H₇₂N₈O₆: 977,6; hallada 977,9.

Etapas 5. A una solución agitada de (9*S*,15*S*,18*R*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5-dimetil-21-fenil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,19,22-

dodecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*u*][1,17]dioxo[4,8,11]triazaciclononacosin-8,14,17(18*H*)-triona (50,0 mg, 0,051 mmol) en MeOH (0,5 mL) se le agregó AcOH (6,13 mg, 0,102 mmol) seguido por paraformaldehído (16,1 mg, 0,153 mmol) y NaBH₃CN (6,42 mg, 0,102 mmol) en partes a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se inactivó mediante la adición de agua helada, se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se trató con salmuera (3 x 20 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (9*S*,15*S*,18*R*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5,20-trimetil-21-fenil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,19,20,21,22-tetradecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*u*][1,17]dioxo[4,8,11]triazaciclononacosin-8,14,17(18*H*)-triona (17,1 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₉H₇₆N₈O₆: 993,6; hallada 993,6; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 2H), 7,33 – 7,63 (m, 7H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,79 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,17 – 5,11 (m, 1H), 4,51 – 4,43 (m, 2H), 4,36 – 4,05 (m, 5H), 3,78 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 3,64 – 3,59 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 6H), 3,16 – 3,05 (m, 2H), 2,94 – 2,80 (m, 1H), 2,75 – 2,63 (m, 7H), 2,44 – 2,20 (m, 4H), 2,18 – 1,95 (m, 2H), 1,93 – 1,45 (m, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,92 (s, 6H), 0,86 – 0,69 (m, 7H), 0,48 – 0,42 (m, 2H), 0,36 – 0,21 (m, 5H).

Síntesis del Compuesto A105 - (9*S*,15*S*,18*R*,22*S*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5,5-dimetil-22-fenil-

2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23-tetradecahidro-8*H*,21*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*u*][1,17]dioxo[4,23,26]triazaciclononacosin-8,14,17-triona



Etap 1. A una mezcla agitada de *N,O*-dimetilhidroxilamina (520 mg, 8,51 mmol) en DMF (20 mL), DIEA (14,7 g, 113 mmol), ácido (*R*)-2-(2-((benciloxi)carbonil)-3-metilbutoxi)acético (1,59 g, 5,67 mmol), y HATU (2,16 g, 5,67 mmol) se le agregaron a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 10 °C. La mezcla resultante se inactivó mediante la adición de NH₄Cl sat. ac. a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se trató con salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en fase normal para proporcionar (*R*)-2-((2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetoxi)metil)-3-metilbutanoato de bencilo (1,50 g, 82 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para C₁₇H₂₅NO₅: 324,2; encontrado 324,2.

Etap 2. A una mezcla agitada de (*R*)-2-((2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetoxi)metil)-3-metilbutanoato de bencilo (500 mg, 1,55 mmol) en THF (5 mL) se le agregó bromuro de fenilmagnesio (1 M en THF, 2,32 mL, 2,32 mmol) por goteo a -40 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a -40 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl sat. ac. a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL), se trató con salmuera (3 x 15 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (*R*)-3-metil-2-((2-oxo-2-feniletoxi)metil)butanoato de bencilo (400 mg, 76 % de rendimiento) como un aceite oscuro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₂₁H₂₄O₄: 341,2; hallada 341,2.

Etap 3. A una mezcla agitada de ((6*S*,4*S*)-25-amino-11-etil-12-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-61,62,63,64,65,66-hexahidro-11*H*-8-

oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)carbamato de *terc*-butilo en MeOH (2 mL) se le agregaron (*R*)-3-metil-2-((2-oxo-2-feniletoksi)metil)butanoato de bencilo (163 mg, 0,478 mmol) y AlCl₃ (6,37 mg, 0,048 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C, tiempo después del cual se agregó NaBH₃CN (90,1 mg, 1,43 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 30 °C, tiempo después del cual se inactivó mediante la adición de H₂O, se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se trató con salmuera (3 x 15 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante TLC preparativa de fase normal para proporcionar (2*R*)-2-(((2*S*)-2-(((6³*S*,4*S*)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)-2-feniletoksi)metil)-3-metilbutanoato de bencilo (100 mg, 18 % de rendimiento, configuración absoluta asumida) como un brown-sólido amarillo (LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calcd durante C₆₃H₈₀N₈O₇: 1161,6; hallada 1161,6) y (2*R*)-2-(((2*R*)-2-(((6³*S*,4*S*)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)-2-feniletoksi)metil)-3-metilbutanoato de bencilo (100 mg, 18 % de rendimiento, configuración absoluta asumida) como un sólido marrón amarillento. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₆₃H₈₀N₈O₇: 1161,6; hallada 1161,6).

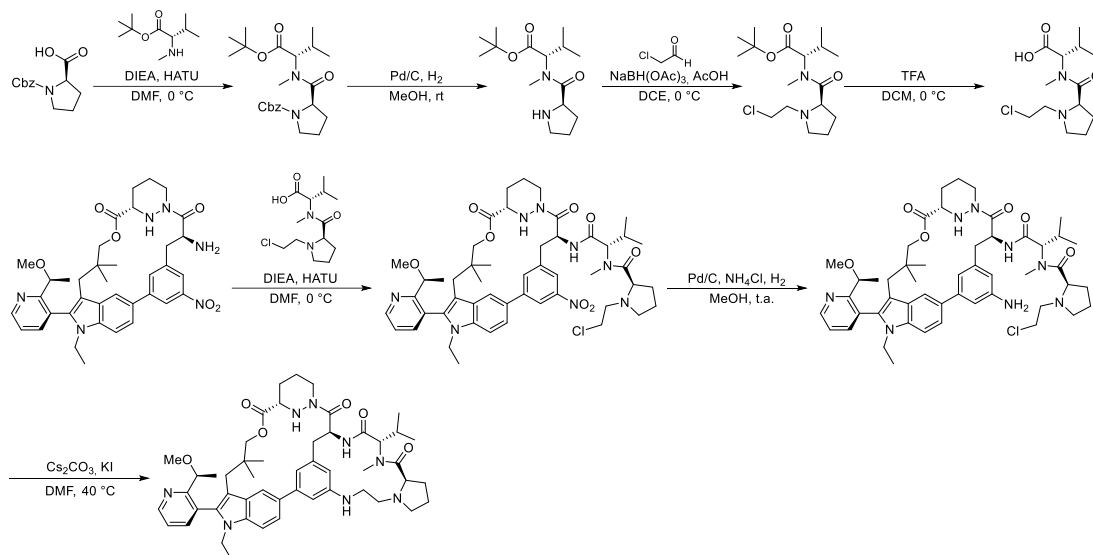
Etapá 4. A una mezcla agitada de (2*R*)-2-(((2*S*)-2-(((6³*S*,4*S*)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)-2-feniletoksi)metil)-3-metilbutanoato de bencilo (100 mg, 0,086 mmol) en THF (1,5 mL) se le agregó Pd/C al 10 % (45,8 mg) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂. La mezcla resultante entonces se filtró, la torta del filtro se lavó con MeOH (3 x 5 mL), y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2*R*)-2-(((2*S*)-2-(((6³*S*,4*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)-2-feniletoksi)metil)-3-metilbutanoico (80,0 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₆₁H₈₂N₈O₉: 1171,6; hallada 1171,6.

Etapá 5. A una mezcla agitada de ácido (2*R*)-2-(((2*S*)-2-(((6³*S*,4*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-

10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)-2-feniletoksi)metil)-3-metilbutanoico (80,0 mg, 0,075 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (1 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 hora a 0 °C. La mezcla resultante was diluted con toluene (10 mL) y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2*R*)-2-(((2*S*)-2-(((6³*S*,4*S*)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)-2-feniletoksi)metil)-3-metilbutanoico (160 mg, en bruto) como un aceite marrón amarillento. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₆H₇₄N₈O₇: 971,6; hallada 971,4.

Etapas 6. A una mezcla agitada de ácido (2*R*)-2-(((2*S*)-2-(((6³*S*,4*S*)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)-2-feniletoksi)metil)-3-metilbutanoico (70 mg, en bruto) en DCM (0,5 mL) se le agregaron DIEA (186 mg, 1,44 mmol) y HATU (27,4 mg, 0,072 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cold H₂O a 0 °C y entonces se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se trató con salmuera (3 x 10 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar (9*S*,15*S*,18*R*,22*S*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5,5-dimetil-22-fenil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23-tetradecahidro-8*H*,21*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*l*][1,17]dioxo[4,23,26]triazaciclonoacosin-8,14,17-triona (2,0 mg, 6,4 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₆H₇₂N₈O₆: 953,6; hallada 953,6; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,67 – 5,44 (m, 1H), 5,15 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,38 – 4,20 (m, 3H), 4,18 – 3,94 (m, 4H), 3,87 – 3,69 (m, 2H), 3,68 – 3,51 (m, 3H), 3,30 – 3,18 (m, 6H), 3,16 – 3,08 (m, 3H), 3,04 – 2,94 (m, 2H), 2,81 – 2,66 (m, 2H), 2,46 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,34 – 2,18 (m, 3H), 2,14–2,01 (m, 2H), 1,98 – 1,41 (m, 5H), 1,42 – 1,29 (m, 3H), 1,24 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 1,02 – 0,63 (m, 13H), 0,43 (d, *J* = 12,8 Hz, 3H).

Síntesis del Compuesto A159 - (9S,15S,18S,20aR)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,20a,21,22,23,26,27-octadecahidro-8H,14H,25H-9,13-epimino-1,33-eteno-15,30-metano-28,32-(meteno)dipirrolo[3,4-a1:2',1'-o][1]oxa[7,10,13,16,19]pentaazaciclohentriacontin-8,14,17,20-tetraona



Etap 1. A una solución agitada de *N*-(benciloxicarbonil)-*D*-prolina (5,00 g, 20,0 mmol) y metil-L-valinato de *terc*-butilo (5,60 g, 30,0 mmol) en DMF (90 mL) se le agregó DIEA (7,80 g, 60,0 mmol) seguido por HATU (11,4 g, 30,0 mol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H₂O (100 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL), se lavó con H₂O (200 mL), se trató con salmuera (100 mL), se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar (*R*)-2-(((*S*)-1-(*terc*-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (10,0 g, 60 % de rendimiento) como un aceite transparente. LCMS (ESI): *m/z* [M + Na] calculada para C₂₃H₃₄N₂O₅ 441,3; hallada 441,2.

Etap 2. A una solución agitada de (*R*)-2-(((*S*)-1-(*terc*-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (1,00 g, 2,40 mmol) en MeOH (20 mL) se le agregó 10 % Pd/C (300 mg) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂. La mezcla resultante se agitó durante 1 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida, se volvió a disolver en DCM (20 mL), se lavó con H₂O (2 x 5 mL), y again se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(*D*-prolil)-*N*-metil-L-valinato de *terc*-butilo (700 mg, 85 % de rendimiento) como un aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₁₅H₂₈N₂O₃ 285,2; hallada 285,3.

Etapa 3. A una solución agitada de *N*-(*D*-prolil)-*N*-metil-*L*-valinato de *tert*-butilo (750 mg, 2,64 mmol) y 2-cloroacetaldehído (414 mg, 5,28 mmol) en 1,2-DCE (10 mL) se le agregó NaBH(OAc)₃ (2,24 g, 10,6 mmol) seguido por AcOH (634 mg, 10,6 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H₂O (20 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL), se lavó con H₂O (20 mL), se trató con salmuera (20 mL), y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-((2-cloroetil)-*D*-prolil)-*N*-metil-*L*-valinato de *tert*-butilo (900 mg, en bruto). Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₁₇H₃₁ClN₂O₃ 347,2; hallada 347,2.

Etapa 4. Una mezcla de *N*-((2-cloroetil)-*D*-prolil)-*N*-metil-*L*-valinato de *tert*-butilo (270 mg, en bruto) en DCM (3 mL) y TFA (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción entonces se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2*S*)-2-{1-[(2*R*)-1-(2-cloroetil)pirrolidin-2-il]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoico (250 mg) como un aceite. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 5. A una mezcla agitada de (6³*S*,4*S*)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2⁵-nitro-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-5,7-diona (500 mg, 0,7 mmol) y ácido (2*S*)-2-{1-[(2*R*)-1-(2-cloroetil)pirrolidin-2-il]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoico (326 mg, 1,1 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C se le agregaron DIEA (966 mg, 7,40 mmol) y HATU (426 mg, 1,10 mmol). Se agitó esta mezcla a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción entonces se inactivó mediante la adición de H₂O (10 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), se lavó con H₂O (10 mL), se trató con salmuera (10 mL), se concentró a presión reducida, y se purificó mediante TLC preparativa de fase normal para proporcionar (2*R*)-1-(2-cloroetil)-*N*-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2⁵-nitro-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-*N*-metilpirrolidin-2-carboxamida (500 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₀H₆₅ClN₈O₈ 941,5; hallada 941,4.

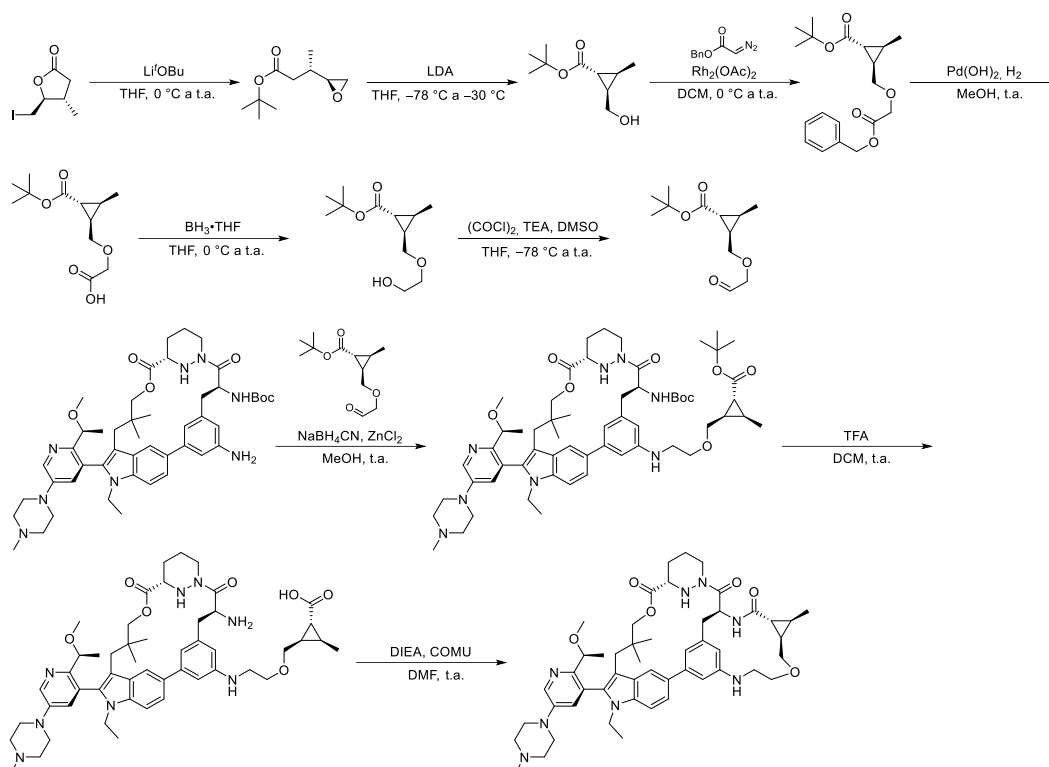
Etapa 6. Una mezcla de (2*R*)-1-(2-cloroetil)-*N*-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2⁵-nitro-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-*N*-metilpirrolidin-2-carboxamida (200 mg, 0,20 mmol), 10 % Pd/C (113 mg, 1,10 mmol) y NH₄Cl (227 mg, 4,30 mmol) en MeOH (3 mL) se evacuó y se volvió a rellenar tres veces con gas H₂. Esta mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂ a temperatura

ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (2*R*)-*N*-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-2⁵-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-1-(2-cloroetil)-*N*-metilpirrolidin-2-carboxamida (25 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₀H₆₇ClN₈O₆ 911,5; hallada 911,4.

Etapa 7. A una solución agitada de (2*R*)-*N*-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-2⁵-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-1-(2-cloroetil)-*N*-metilpirrolidin-2-carboxamida (200 mg, 0,20 mmol) en DMF (6 mL) a 40 °C se le agregaron Cs₂CO₃ (143 mg, 0,40 mmol) y KI (73 mg, 0,40 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc (10 mL), se lavó con H₂O (3 x 10 mL), se trató con salmuera (10 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (9*S*,15*S*,18*S*,20*aR*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,20*a*,21,22,23,26,27-octadecahidro-8*H*,14*H*,25*H*-9,13-epimino-1,33-eteno-15,30-metano-28,32-(meteno)dipirrolo[3,4-*a*:2',1'-o][1]oxa[7,10,13,16,19]pentaazaciclohentriacontin-8,14,17,20-tetraona (20 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calcd for C₅₀H₆₆N₈O₆ 875,5; hallada 875,4; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,72 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 25,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 – 7,43 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,44 – 5,30 (m, 1H), 4,94 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,46 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,36 – 4,31 (m, 1H), 4,23 (dd, *J* = 14,5, 7,3 Hz, 1H), 4,20 – 4,01 (m, 2H), 3,84 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,79 – 3,63 (m, 2H), 3,44 – 3,39 (m, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 4H), 3,07 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,85 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 2,82 – 2,61 (m, 4H), 2,49 (s, 1H), 2,22 – 2,14 (m, 3H), 1,95 (d, *J* = 14,6 Hz, 3H), 1,82 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,77 – 1,60 (m, 2H), 1,45 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,08 – 0,92 (m, 6H), 0,85 – 0,71 (m, 6H), 0,56 (s 3H).

Síntesis del Compuesto A133 - (9*S*,15*S*,17*aR*,18*S*,18*aR*)-2-etil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5,5,18-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,17*a*,18,18*a*,19,22,23-hexadecahidro-8*H*,21*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)ciclopropa[*b*:1]pirrolo[3,4-

7[1,17]dioxo[4,23,26]triazaciclortriacontin-8,14,17-triona



Etap 1. Una solución de *trans*-5-(yodometil)-4-metiloxolan-2-ona (480 g, 2,0 mol, mezcla racémica) y *tert*-butóxido de litio (240 g, 3,0 mol) en THF (5,0 L) se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo una atmósfera de N_2 y luego se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl sat. ac. (5 L) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (2 x 5 L), se lavó con H_2O (5 L), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(oxiran-2-il)butanoato de *tert*-butilo (340 g, en bruto) como un aceite amarillo. Este material se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,81 – 2,78 (m, 1H), 2,69 – 2,64 (m, 1H), 2,53 – 2,47 (m, 1H), 2,36 – 2,33 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,71 – 1,69 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,95 – 0,93 (m, 3H).

Etap 2. A una solución agitada de 3-(oxiran-2-il)butanoato de *tert*-butilo (340 g, en bruto) en THF (5 L) se le agregó LDA (2,0 M en THF, 1,0 L, 2,00 mol) por goteo a -78 °C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C y entonces se agitó a -30 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl sat. ac. (3 L) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 3 L), se lavó con H_2O (1 L), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar 2-(hidroximetil)-3-metilciclopropan-1-carboxilato de *tert*-butilo (160 g, mezcla racémica) como un aceite amarillo. Esta mezcla racémica se resolvió mediante HPLC-SFC

preparativa para proporcionar (1*R*,2*R*,3*S*)-2-(hidroximetil)-3-metilciclopropan-1-carboxilato de *terc*-butilo (72,0 g, 19 % de rendimiento en 2 etapas, configuración absoluta asumida). ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3,78 – 3,75 (m, 1H), 3,59 – 3,57(m, 1H), 1,89 – 1,71 (m, 1H), 1,70 – 1,68(m, 1H), 1,52 – 1,50 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,18 – 1,15 (m, 3H).

Etapa 3. A una mezcla agitada de Rh₂(OAc)₄ (59,3 mg, 0,134 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó (1*R*,2*R*,3*S*)-2-(hidroximetil)-3-metilciclopropan-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,69 mmol) en partes durante 5 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. Posteriormente, se agregó 2-diazoacetato de bencilo (946 mg, 5,37 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se filtró, la torta del filtro se lavó con DCM (3 x 10 mL), el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (1*R*,2*R*,3*S*)-2-((2-(benciloxi)-2-oxoetoxi)metil)-3-metilciclopropan-1-carboxilato de *terc*-butilo (430 mg, 48 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,36 – 7,24 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,75 – 3,42 (m, 2H), 1,73 – 1,70 (m, 1H), 1,58 – 1,51 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,20 – 1,15 (m, 1H), 1,13 – 1,10 (m, 3H).

Etapa 4. Una solución de (1*R*,2*R*,3*S*)-2-((2-(benciloxi)-2-oxoetoxi)metil)-3-metilciclopropan-1-carboxilato de *terc*-butilo (430 mg, 1,29 mmol) y Pd(OH)₂/C (430 mg, 3,06 mmol) en MeOH (5 mL) se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró, la torta del filtro se lavó con MeOH (3 x 10 mL), y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-(((1*R*,2*R*,3*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilciclopropil)metoxi)acético (270 mg, en bruto) como un sólido oscuro. Este material se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,14 – 5,10 (m, 2H), 3,78 – 3,65 (m, 1H), 3,55 – 3,51 (m, 1H), 1,73 – 1,70 (m, 1H), 1,59 – 1,50 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,20 – 1,15 (m, 1H), 1,16 – 1,24 (m, 3H).

Etapa5. Se añadió ácido 2-(((1*R*,2*R*,3*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilciclopropil)metoxi)acético (250 mg, en bruto) a BH₃•THF (0,29 mL, 3,1 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (20 mL) a 0 °C, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (1*R*,2*R*,3*S*)-2-((2-hidroxietoxi)metil)-3-metilciclopropan-1-carboxilato de *terc*-butilo (140 mg, 51 % de rendimiento en 2 etapas) como un light aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3,79 – 3,73 (m, 2H), 3,68 – 3,65 (m, 1H), 3,63

– 3,52 (m, 2H), 3,44 – 3,42 (m, 1H), 1,72 – 1,70 (m, 1H), 1,60 – 1,49 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,22 – 1,18 (m, 1H), 1,17 – 1,12 (m, 3H).

Etapla 6. A una solución agitada de cloruro de oxalilo (386 mg, 3,04 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó DMSO (475 mg, 6,08 mmol) por goteo a –78 °C bajo una atmósfera de N₂. A esta mezcla se le añadió (1*R*,2*R*,3*S*)-2-[(2-hidroxietoxi)metil]-3-metilciclopropan-1-carboxilato de *tert*-butilo (350 mg, 1,52 mmol) por goteo durante 30 minutos a –78 °C. Posteriormente, se agregó TEA (923 mg, 9,12 mmol) por goteo a –78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de H₂O (50 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1*R*,2*S*,3*R*)-2-metil-3-[(2-oxoetoxi)metil]ciclopropan-1-carboxilato de *tert*-butilo (280 mg, en bruto) como un aceite amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

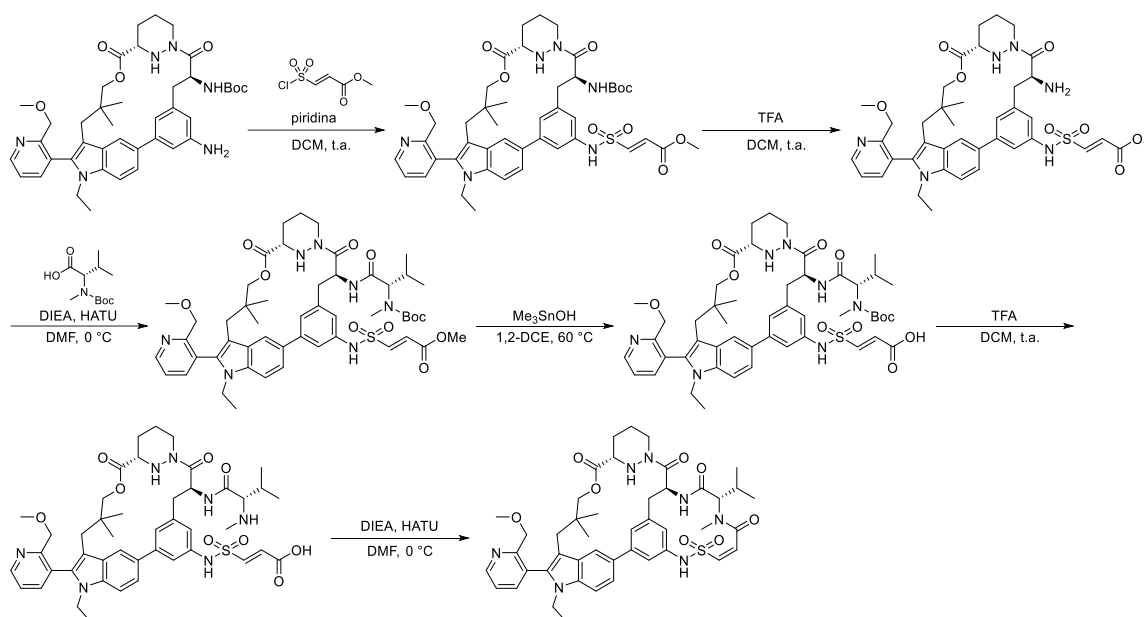
Etapla 7. A una solución agitada de (6³*S*,4*S*)-25,4-diamino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-5,7-diona (380 mg, 0,516 mmol) en MeOH (5 mL) se le agregaron (1*R*,2*S*,3*R*)-2-metil-3-[(2-oxoetoxi)metil]ciclopropan-1-carboxilato de *tert*-butilo (235 mg, en bruto) y ZnCl₂ (70,3 mg, 0,516 mmol) a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregó NaBH₃CN (162 mg, 2,58 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (30 mL) a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (1*R*,2*R*,3*S*)-2-((2-(((6³*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)etoxi)metil)-3-metilciclopropan-1-carboxilato de *tert*-butilo (306 mg, 57 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₉H₈₄N₈O₉: 1049,6; hallada 1049,5.

Etapla 8. A una solución agitada de (1*R*,2*R*,3*S*)-2-((2-(((6³*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)etoxi)metil)-3-metilciclopropan-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,286 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó TFA (5,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y entonces se

concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1*R*,2*R*,3*S*)-2-((2-(((6³*S*,4*S*)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)etoxi)metil)-3-metilciclopropan-1-carboxílico (320 mg, en bruto) como un sólido amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₀H₆₈N₈O₇: 893,5; hallada 893,6.

Etapas 9. A una solución agitada de ácido (1*R*,2*R*,3*S*)-2-((2-(((6³*S*,4*S*)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)etoxi)metil)-3-metilciclopropan-1-carboxílico (320 mg, en bruto) en DMF (30 mL) se le agregaron DIEA (740 mg, 5,73 mmol) y COMU (135 mg, 0,315 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H₂O (100 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (9*S*,15*S*,17*aR*,18*S*,18*aR*)-2-etil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5,5,18-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,17*a*,18,18*a*,19,22,23-hexadecahidro-8*H*,21*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)ciclopropa[*b*₁]pirrolo[3,4-*l*][1,17]dioxo[4,23,26]triazaciclótriacontin-8,14,17-triona (35,1 mg, 14 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₀H₆₆N₈O₆: 875,5; hallada 875,8; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51 – 7,48 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,90 – 6,86 (m, 2H), 6,45 (br s, 1H), 5,77 – 5,68 (m, 1H), 5,33 – 5,29 (m, 1H), 5,07 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,24 – 4,13 (m, 2H), 4,13 – 3,98 (m, 3H), 3,79 – 3,63 (m, 2H), 3,56 – 3,45 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,10 – 3,02 (m, 1H), 2,95 – 2,84 (m, 1H), 2,76 – 2,57 (m, 3H), 2,41 – 2,33 (m, 5H), 2,15 (s, 3H), 2,03 – 1,92 (m, 1H), 1,82 – 1,64 (m, 2H), 1,56 – 1,41 (m, 2H), 1,36 – 1,12 (m, 6H), 1,11 – 0,95 (m, 4H), 0,88 – 0,74 (m, 7H), 0,32 (s, 3H).

Síntesis del Compuesto A163 - 23,23-dióxido de (9*S*,15*S*,18*S*,*Z*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-(metoximetil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19-dodecahidro-8*H*,14*H*,24*H*-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-*z*][1]oxa[17]tia[7,10,13,18]tetraazaciclótriacontin-8,14,17,20-tetraona



Etap 1. A una solución de ((6³S,4S)-2⁵-amino-1¹-etil-1²-(2-(metoximetil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-benzenacicloundecafan-4-il)carbamato de *terc*-butilo (280 mg, 0,39 mmol) y (2*E*)-3-(clorosulfonyl)prop-2-enoato de metilo (107 mg, 0,58 mmol) en DCM (5 mL) agitada a temperatura ambiente se le agregó piridina (91,7 mg, 1,16 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con agua (4 x 10 mL), se trató con salmuera (10 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (*E*)-3-(*N*-((6³S,4S)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1¹-etil-1²-(2-(metoximetil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-benzenacicloundecafan-2⁵-il)sulfamoil)acrilato de metilo (150 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₄₅H₅₆N₆O₁₀S: 873,4; hallada 873,3.

Etap 2. (*E*)-3-(*N*-((6³S,4S)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1¹-etil-1²-(2-(metoximetil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-benzenacicloundecafan-2⁵-il)sulfamoil)acrilato de metilo (180 mg, 0,18 mmol) se disolvió en una mezcla de DCM (4 mL) y TFA (0,3 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida para proporcionar (*E*)-3-(*N*-((6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-(metoximetil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-benzenacicloundecafan-2⁵-il)sulfamoil)acrilato de metilo (150 mg, en bruto) como un sólido blanco. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS

(ESI) m/z : [M + H] calculada para $C_{40}H_{48}N_6O_8S$: 773,3; hallada 773,4.

Etap 3. A una solución agitada de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metil-*L*-valina (67,4 mg, 0,29 mmol), (*E*)-3-(*N*-((6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-(metoximetil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)sulfamoil)acrilato de metilo (150 mg, en bruto), y DIEA (250 mg, 1,00 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó HATU (88 mg, 0,23 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción entonces se vertió en H₂O (150 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL), se lavó con H₂O (110 mL), se trató con salmuera (50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante TLC preparativa de fase normal para proporcionar (*E*)-3-(*N*-((6³S,4S)-4-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-1¹-etil-1²-(2-(metoximetil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)sulfamoil)acrilato de metilo (145 mg, 82 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para $C_{51}H_{67}N_7O_{11}S$: 986,5; hallada 986,5.

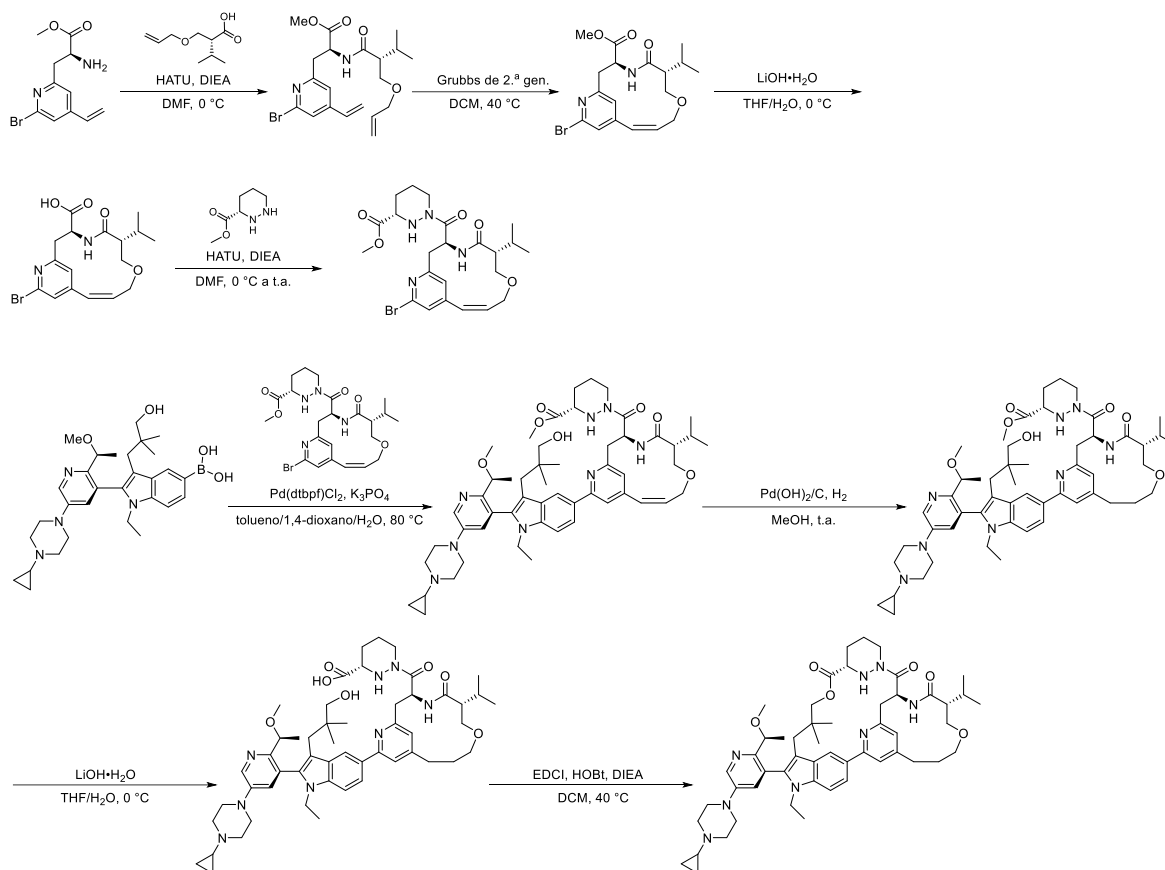
Etap 4. A una solución agitada de (*E*)-3-(*N*-((6³S,4S)-4-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-1¹-etil-1²-(2-(metoximetil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)sulfamoil)acrilato de metilo (145 mg, 0,15 mmol) en 1,2-DCE (4 mL) se le agregó hidróxido de trimetilestaño (213 mg, 1,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 8 horas y entonces se filtró y se concentró para proporcionar ácido (*E*)-3-(*N*-((6³S,4S)-4-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-1¹-etil-1²-(2-(metoximetil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)sulfamoil)acrílico (140 mg, en bruto) como un sólido blanco. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para $C_{50}H_{65}N_7O_{11}S$: 972,5; hallada 972,4.

Etap 5. Se disolvió ácido (*E*)-3-(*N*-((6³S,4S)-4-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-1¹-etil-1²-(2-(metoximetil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)sulfamoil)acrílico (140 mg, en bruto) en una mezcla de DCM (4 mL) y TFA (0,3 mL). La mezcla resultante entonces se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (*E*)-3-(*N*-((6³S,4S)-1¹-etil-1²-(2-(metoximetil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-4-((*S*)-3-metil-2-

(metilamino)butanamido)-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)sulfamoil)acrílico (100 mg, en bruto) como un sólido amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₄₅H₅₇N₇O₉S: 872,4; hallada 872,3.

Etapas 6. A una solución agitada de ácido (*E*)-3-(*N*-((6³*S*,4*S*)-1¹-etil-1²-(2-(metoximetil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-4-((*S*)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)sulfamoil)acrílico (100 mg, en bruto) y DIEA (129 mg, 1,00 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó HATU (57,0 mg, 0,15 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción entonces se vertió en H₂O (150 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL), se lavó con H₂O (110 mL), se trató con salmuera (50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante TLC preparativa de fase normal para proporcionar 23,23-dióxido de (9*S*,15*S*,18*S*,*Z*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-(metoximetil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19-dodecahidro-8*H*,14*H*,24*H*-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-*z*][1]oxa[17]tia[7,10,13,18]tetraazaciclotriacotin-8,14,17,20-tetraona (60,0 mg, 47 % de rendimiento en 3 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₄₅H₅₅N₇O₈S: 854,4; hallada 854,4. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,72 – 8,66 (m, 2H), 8,07 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 1H), 7,84 – 7,63 (m, 1H), 7,58 – 7,42 (m, 3H), 7,41 – 7,32 (m, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 5,31 – 5,21 (m, 1H), 4,45 – 4,28 (m, 2H), 4,26 – 4,16 (m, 2H), 4,15 – 4,08 (m, 1H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 3,83 – 3,76 (m, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,15 (s, 2H), 3,14 – 3,07 (m, 3H), 3,05 – 2,93 (m, 2H), 2,83 – 2,61 (m, 3H), 2,31 – 2,16 (m, 3H), 2,01 – 1,47 (m, 4H), 1,28 (s, 1H), 1,22 – 1,16 (m, 4H), 1,06 – 0,98 (m, 4H), 0,9 – 0,78 (m, 3H), 0,47 – 0,45 (m, 3H).

Síntesis del Compuesto A89 - (9*S*,15*S*,18*R*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5-dimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23-tetradecahidro-8*H*,21*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*r*][1,14]dioxo[5,8,23]triazaciclononacosin-8,14,17-triona



Etap 1. A una solución agitada de (S)-2-amino-3-(6-bromo-4-vinilpiridin-2-il)propanoato de metilo (510 mg, 1,79 mmol), ácido (2R)-3-metil-2-[(prop-2-en-1-iloxi)metil]butanoico (400 mg, 2,33 mmol) y DIEA (9,25 g, 71,6 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó HATU (1,02 g, 2,68 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción entonces se inactivó mediante la adición de H₂O (20 mL) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se trató con salmuera (3 x 10 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (S)-2-((R)-2-((alliloxi)metil)-3-metilbutanamido)-3-(6-bromo-4-vinilpiridin-2-il)propanoato de metilo (500 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para C₂₀H₂₇BrN₂O₄: 439,1; hallada 439,1.

Etap 2. Una mezcla de (S)-2-((R)-2-((alliloxi)metil)-3-metilbutanamido)-3-(6-bromo-4-vinilpiridin-2-il)propanoato de metilo (300 mg, 0,683 mmol) y 2nd generation Grubbs catalyst (58,0 mg, 0,068 mmol) se agitó en DCM (300 mL) a reflujo durante 3 h en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (3S,6R,Z)-1⁶-bromo-6-isopropil-5-oxo-8-oxa-4-aza-1(2,4)-piridinacicloundecafan-10-ene-3-carboxilato de metilo (220 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H]

calculado para $C_{18}H_{23}BrN_2O_4$: 411,1; hallada 411,1.

Etapla 3. A una solución agitada de (3*S*,6*R*,*Z*)-1⁶-bromo-6-isopropil-5-oxo-8-oxa-4-aza-1(2,4)-piridinacicloundecafan-10-eno-3-carboxilato de metilo (220 mg, 0,535 mmol) en THF (5 mL) se le agregó una solución de LiOH•H₂O (44,9 mg, 1,07 mmol) en H₂O (5 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción entonces se acidificó a pH 4 con 1 M de HCl, se extrajo con DCM (3 x 5 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (3*S*,6*R*,*Z*)-1⁶-bromo-6-isopropil-5-oxo-8-oxa-4-aza-1(2,4)-piridinacicloundecafan-10-eno-3-carboxílico (220 mg, en bruto) como un sólido blanco. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{17}H_{21}BrN_2O_4$: 397,1; hallada 396,9.

Etapla 4. A una solución agitada ácido de (3*S*,6*R*,*Z*)-1⁶-bromo-6-isopropil-5-oxo-8-oxa-4-aza-1(2,4)-piridinacicloundecafan-10-eno-3-carboxílico (220 mg, en bruto), (S)-hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (160 mg, 1,11 mmol, sal bis-TFA), y DIEA (716 mg, 5,54 mmol) en DMF (4 mL) se le agregó una solución de HATU (379 mg, 0,997 mmol) en DMF (1 mL) por goteo a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se inactivó mediante la adición de H₂O (10 mL) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), se trató con salmuera (2 x 10 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (S)-1-((3*S*,6*R*,*Z*)-1⁶-bromo-6-isopropil-5-oxo-8-oxa-4-aza-1(2,4)-piridinacicloundecafan-10-eno-3-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (257 mg, 92 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{23}H_{31}BrN_4O_5$: 523,2; hallada 523,2.

Etapla 5. A una mezcla agitada de (S)-1-((3*S*,6*R*,*Z*)-1⁶-bromo-6-isopropil-5-oxo-8-oxa-4-aza-1(2,4)-piridinacicloundecafan-10-ene-3-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (240 mg, 0,459 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (29,9 mg, 0,046 mmol) y K₃PO₄ (292 mg, 1,38 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL), tolueno (3 mL) y H₂O (1 mL) se le agregó ácido (S)-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)borónico (319 mg, 0,597 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 5 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-1-((3*S*,6*R*,*Z*)-1⁶-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-

1*H*-indol-5-il)-6-isopropil-5-oxo-8-oxa-4-aza-1(2,4)-piridinacicloundecafan-10-eno-3-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (776 mg, en bruto) como un aceite rojo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₃H₇₂N₈O₇: 933,6; hallada 933,6.

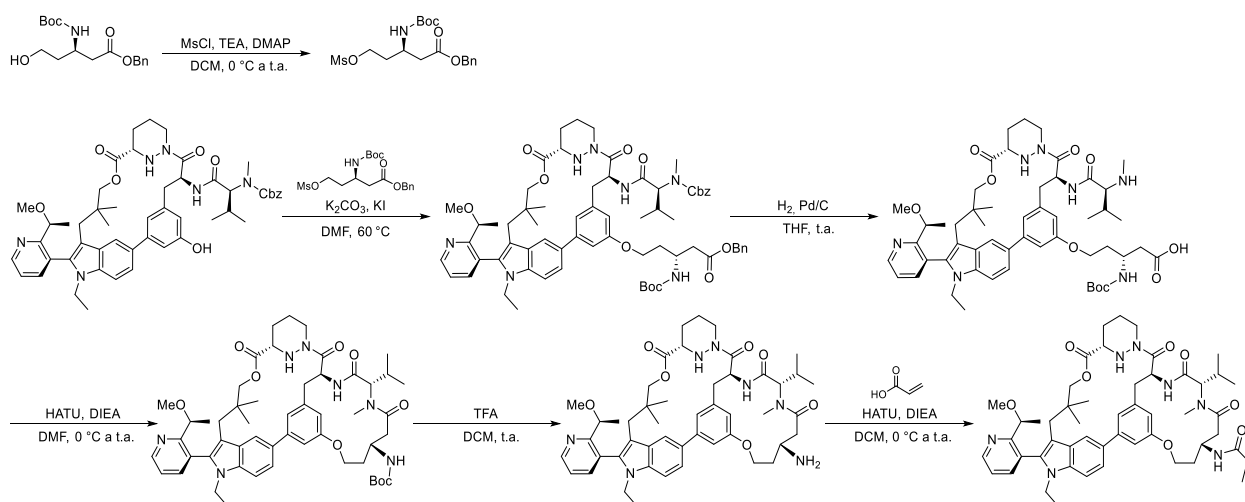
Etapla 6. Una mezcla de (S)-1-((3*S*,6*R*,*Z*)-1⁶-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-6-isopropil-5-oxo-8-oxa-4-aza-1(2,4)-piridinacicloundecafan-10-ene-3-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (350 mg, en bruto) y Pd(OH)₂ (350 mg, 0,498 mmol, 20 % on carbon) en MeOH (5 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂. La mezcla resultante was se filtró trough Celite®, la torta del filtro washed con MeOH (3 x 10 mL), y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-1-((3*S*,6*R*)-1⁶-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-6-isopropil-5-oxo-8-oxa-4-aza-1(2,4)-piridinacicloundecafan-3-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (216 mg, en bruto) como un aceite amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₃H₇₄N₈O₇: 935,6; hallada 935,5.

Etapla 7. A una solución agitada de (S)-1-((3*S*,6*R*)-1⁶-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-6-isopropil-5-oxo-8-oxa-4-aza-1(2,4)-piridinacicloundecafan-3-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (200 mg, en bruto) en THF (1 mL) se le agregó una solución de LiOH·H₂O (18,0 mg, 0,428 mmol) en H₂O (1 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción entonces se acidificó a pH 4 mediante la adición de 1 M de HCl ac., se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida ácido para proporcionar (S)-1-((3*S*,6*R*)-1⁶-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-6-isopropil-5-oxo-8-oxa-4-aza-1(2,4)-piridinacicloundecafan-3-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (129 mg, en bruto) como un sólido marrón. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₂H₇₂N₈O₇: 921,6; hallada 921,4.

Etapla 8. A una solución agitada de ácido (S)-1-((3*S*,6*R*)-1⁶-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-6-isopropil-5-oxo-8-oxa-4-aza-1(2,4)-piridinacicloundecafan-3-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (120 mg, en bruto) y DIEA (505 mg, 3,90 mmol) en DCM (15 mL) se le agregaron HOBt (176 mg, 1,30 mmol) y EDCI (499 mg, 2,60 mmol) en partes a temperatura ambiente.

La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 40 °C. La mezcla de reacción entonces se acidificó a pH 4 mediante la adición de 1 M de HCl ac., se extrajo con DCM (3 x 10 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (9*S*,15*S*,18*R*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5-dimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23-tetradecahidro-8*H*,21*H*-9,13-epimino-1,29-eteno-15,26-metano-24,28-(meteno)pirrolo[3,4-*r*][1,14]dioxo[5,8,23]triazaciclononacosin-8,14,17-triona (15,2 mg, 9 % de rendimiento en 4 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₂H₇₀N₈O₆: 903,5; hallada 903,5; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 2H), 5,70 – 5,60 (m, 1H), 5,20 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,38 – 4,22 (m, 2H), 4,23 – 3,95 (m, 4H), 3,79 – 3,70 (m, 1H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 3,61 – 3,53 (m, 1H), 3,51 – 3,44 (m, 1H), 3,33 – 3,09 (m, 7H), 3,09 – 3,00 (m, 1H), 3,00 – 2,82 (m, 3H), 2,82 – 2,51 (m, 8H), 2,51 – 2,36 (m, 1H), 2,35 – 2,12 (m, 2H), 2,12 – 1,93 (m, 2H), 1,93 – 1,70 (m, 3H), 1,70 – 1,59 (m, 2H), 1,59 – 1,37 (m, 3H), 1,37 – 1,36 (m, 2H), 1,36 – 0,68 (m, 12H), 0,68 – 0,57 (m, 1H), 0,56 – 0,20 (m, 6H).

Síntesis del Compuesto A158 - *N*-((9*S*,15*S*,18*S*,22*R*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24-octadecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)pirrolo[3,4-*a*][1,19]dioxo[7,10,13]triazaciclohentriacontin-22-il)acrilamida



Etapla 1. A una mezcla de (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-hidroxipentanoato de bencilo (3,00 g, 9,30 mmol) y TEA (1,90 g, 18,8 mmol) en DCM (30 mL) agitada a 0 °C bajo una atmósfera de N₂ se añadieron DMAP (120 mg, 1,00 mmol) y MsCl (2,15 g, 18,8 mmol) en

partes. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H₂O (50 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-((metilsulfonil)oxi) pentanoato de bencilo (1,0 g, 23 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₁₈H₂₇NO₇S: 402,2; hallada 401,8.

Etapla 2. A una mezcla de ((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-1¹-etil-2⁵-hidroxi-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de bencilo (500 mg, 0,56 mmol) y (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-((metilsulfonil)oxi)pentanoato de bencilo (570 mg, 1,42 mmol) en agitada en DMF (5 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂ se le agregaron KI (30 mg, 0,30 mmol) y K₂CO₃ (200 mg, 1,50 mmol) en partes. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a 70 °C. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H₂O (50 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar (3*R*)-5-(((6³*S*,4*S*)-4-((*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-25-il)oxi)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentanoato de bencilo (290 mg, en bruto) como un aceite. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₆₈H₈₅N₇O₁₂: 1192,6; hallada 1192,5.

Etapla 3. Una mezcla de (3*R*)-5-(((6³*S*,4*S*)-4-((*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-25-il)oxi)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentanoato de bencilo (280 mg, en bruto) y Pd/C (30 mg) en THF (3 mL) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción entonces se filtró, la torta del filtro se lavó con EtOAc (3 x 50 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (3*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-(((6³*S*,4*S*)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-4-((*S*)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-25-il)oxi)pentanoico (300 mg, en bruto) como un sólido. Este

material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para $C_{53}H_{73}N_7O_{10}$: 968,5; hallada 968,6.

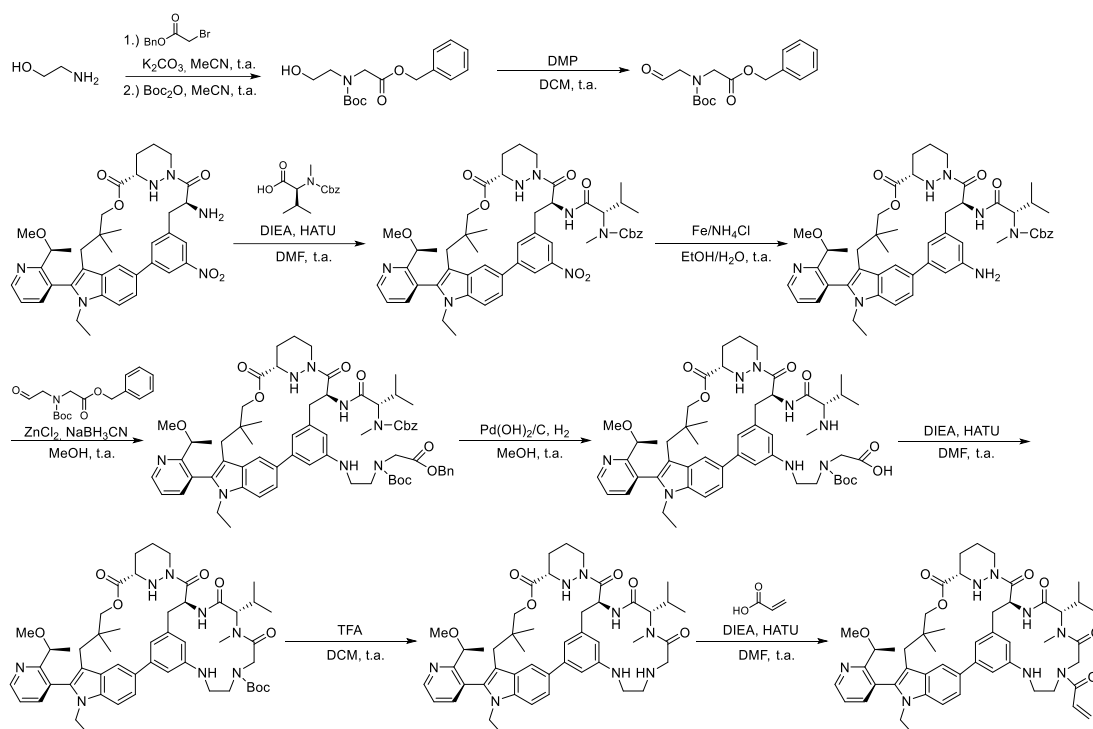
Etapas 4. A una mezcla de ácido (3*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-(((6³S,4*S*)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-4-((*S*)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)-5,7-dioxa-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-25-il)oxi)pentanoico (300 mg, en bruto) en DMF (2 mL) se agitó a 0 °C bajo una atmósfera de N₂ se le agregaron DIPEA (400 mg, 3,10 mmol) y HATU (415 mg, 1,10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H₂O (50 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar ((9*S*,15*S*,18*S*,22*R*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24-octadecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)pirrolo[3,4-*a*₁][1,19]dioxo[7,10,13]triazaciclohentriacontin-22-il)carbamato de *tert*-butilo (140 mg, 27 % de rendimiento en 3 etapas) como un sólido. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para $C_{53}H_{71}N_7O_9$: 950,5; hallada 950,6.

Etapas 5. A una mezcla de ((9*S*,15*S*,18*S*,22*R*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24-octadecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)pirrolo[3,4-*a*₁][1,19]dioxo[7,10,13]triazaciclohentriacontin-22-il)carbamato de *tert*-butilo (130 mg, 0,12 mmol) en DCM (2 mL) se agitó a 0 °C bajo una atmósfera de N₂ se le agregó TFA (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida para proporcionar (9*S*,15*S*,18*S*,22*R*)-22-amino-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,21,22,23,24-hexadecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)pirrolo[3,4-*a*₁][1,19]dioxo[7,10,13]triazaciclohentriacontin-8,14,17,20-tetraona (200 mg, en bruto) como un aceite. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para $C_{48}H_{63}N_7O_7$: 950,5; hallada 950,6.

Etapas 6. A una mezcla agitada de (9*S*,15*S*,18*S*,22*R*)-22-amino-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,21,22,23,24-

hexadecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)pirrolo[3,4-*a*₁][1,19]dioxo[7,10,13]triazaciclohentriacontin-8,14,17,20-tetraona (100 mg, en bruto) en DCM (5 mL) a 0 °C se le agregaron DIPEA (152 mg, 1,18 mmol), ácido acrílico (20 mg, 0,28 mmol) y HATU (60 mg, 0,16 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con H₂O (20 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se lavó con H₂O (3 x 10 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar *N*-((9*S*,15*S*,18*S*,22*R*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24-octadecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)pirrolo[3,4-*a*₁][1,19]dioxo[7,10,13]triazaciclohentriacontin-22-il)acrilamida (22 mg, 41 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₁H₆₆N₇O₈: 950,5; hallada 950,6; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 – 8,68 (m, 2H), 8,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,64 – 7,49 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,31 – 6,09 (m, 2H), 5,63 (dd, *J* = 9,7, 2,6 Hz, 1H), 5,18 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 4H), 4,21 – 4,04 (m, 2H), 3,97 – 3,87 (m, 1H), 3,80 – 3,57 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,04 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (q, *J* = 13,2 Hz, 3H), 2,46 – 2,32 (m, 2H), 2,15 – 1,67 (m, 7H), 1,56 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,01 – 0,72 (m, 13H), 0,36 (s, 3H).

Síntesis del Compuesto A164 - (9*S*,15*S*,18*S*)-22-acriloil-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23,24,25-hexadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)pirrolo[3,4-*a*₁][1]oxa[7,10,13,16,19]pentaazaciclohentriacontin-8,14,17,20(21*H*)-tetraona



Etapla 1. A una solución agitada de 2-aminoetan-1-ol (990 mg, 16,2 mmol) y K_2CO_3 (9,35 g, 67,7 mmol) en MeCN (10 mL) se le agregó 2-bromoacetato de bencilo (3,10 g, 13,5 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se agregó posteriormente Boc_2O (8,86 g, 40,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con salmuera (30 mL), se extrajo con DCM (3 x 30 mL), se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-(2-hidroxietil)glicinato de bencilo (1,36 g, 26 % de rendimiento, 80 % de pureza) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI) m/z : $[M + Na]$ calculada para $C_{19}H_{28}O_5$: 332,2; hallada 332,2.

Etapla 2. A una solución agitada de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-(2-hidroxietil)glicinato de bencilo (500 mg, 1,62 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó DMP (1,37 g, 3,23 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. a 0 °C, se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-(2-oxoetil)glicinato de bencilo (650 mg, en bruto) como un aceite amarillo claro. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : $[M - C_4H_8 + H]$ calculada para $C_{16}H_{21}NO_5$: 252,1; hallada 252,2.

Etapla 3. A una solución agitada de (6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2⁵-nitro-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-5,7-diona (905 mg, 1,35 mmol) y *N*-

((benciloxi)carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (718 mg, 2,71 mmol) en DMF (30 mL) se le agregaron DIEA (874 mg, 6,77 mmol) y HATU (926 mg, 2,44 mmol) en partes a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H₂O (100 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se lavó con H₂O (3 x 100 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar ((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2⁵-nitro-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de bencilo (940 mg, 72 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₁H₆₁N₇O₉: 916,5; hallada 916,5.

Etapla 4. A una mezcla agitada de ((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2⁵-nitro-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de bencilo (600 mg, 0,66 mmol) en EtOH (10 mL) y H₂O (10 mL) se le agregaron NH₄Cl (175mg, 3,3 mmol) y Fe en polvo (183 mg, 3,3 mmol) en partes. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción entonces se filtró, la torta del filtro se lavó con MeOH (3 x 20 mL), el filtrado se concentró a presión reducida, y te residue se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar ((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-2⁵-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de bencilo (340 mg, 53 % de rendimiento) como un aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₁H₆₃N₇O₇: 886,5; hallada 886,3.

Etapla 5. A una mezcla agitada de ((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-2⁵-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de bencilo (200 mg, 0,230 mmol) y *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-(2-oxoetil)glicinato de bencilo (208 mg, 0,68 mmol) en MeOH (15 mL) se le agregaron NaBH₃CN (71,0 mg, 1,13 mmol) y ZnCl₂ (170 mg, 1,3 mmol) en partes a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H₂O (20 mL) se concentró a presión reducida, se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar *N*-(2-(((6³*S*,4*S*)-4-((*S*)-2-

(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)etil)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)glicinato de bencilo (290 mg, 98 % de rendimiento) como un a aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₆₇H₈₄N₈O₁₁: 1177,6; hallada 1177,4.

Etapla 6. Una mezcla de *N*-(2-(((6³S,4S)-4-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)etil)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)glicinato de bencilo (290 mg, 0,25 mmol) y Pd(OH)₂/C (296 mg, 20 % en peso) en MeOH (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción entonces se filtró, la torta del filtro se lavó con MeOH (5 x 20 mL), y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-(2-(((6³S,4S)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-4-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)etil)glicina (105 mg, en bruto) como un aceite transparente. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₂H₇₂N₈O₉: 953,5; hallada 953,6.

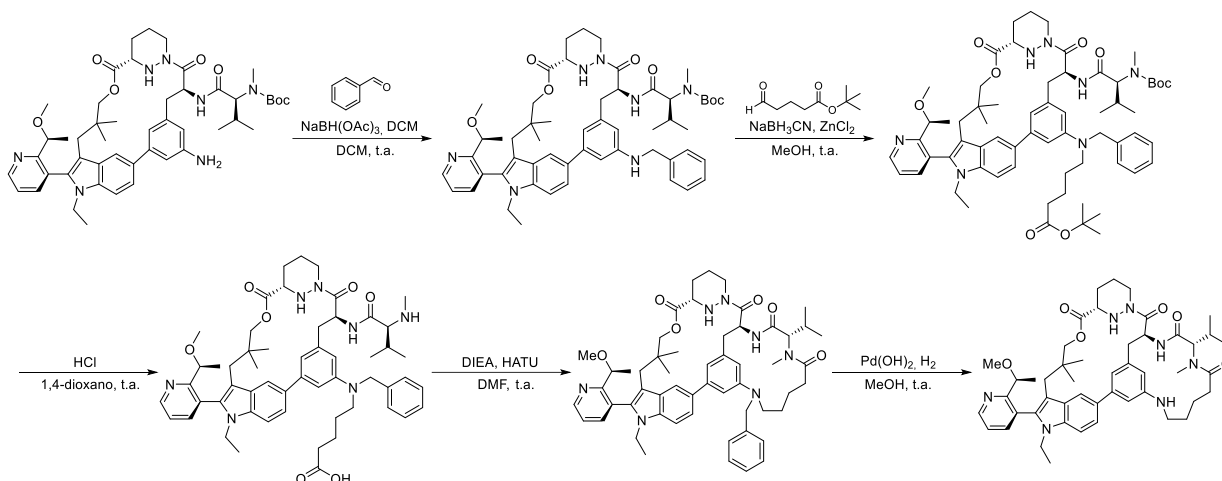
Etapla 7. A una mezcla agitada de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-(2-(((6³S,4S)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-4-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)etil)glicina (100 mg, en bruto) en DMF (5 mL) se le agregaron DIPEA (68,0 mg, 0,530 mmol) y HATU (80,0 mg, 0,210 mmol) en partes a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar (9S,15S,18S)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,24,25-octadecahidro-8H-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)pirrolo[3,4-*a*][1]oxa[7,10,13,16,19]pentaazaciclohentriacontin-22(23H)-carboxilato de *terc*-butilo (26,0 mg, 12 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₂H₇₀N₈O₈: 935,5; hallada 935,2.

Etapla 8. Una mezcla de (9S,15S,18S)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-

5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,24,25-octadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)pirrolo[3,4-*a*₁][1]oxa[7,10,13,16,19]pentaazaciclohentriacontin-22(23*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (21,0 mg, 0,020 mmol) en DCM (10 mL) y TFA (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se ajustó a pH 8 mediante la adición de NaHCO₃ sat. ac., se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL) y se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar (9*S*,15*S*,18*S*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23,24,25-hexadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)pirrolo[3,4-*a*₁][1]oxa[7,10,13,16,19]pentaazaciclohentriacontin-8,14,17,20(21*H*)-tetraona (14,0 mg, en bruto). Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₄₇H₆₂N₈O₆: 835,5; hallada 835,2.

Etapas 9. A una mezcla agitada de (9*S*,15*S*,18*S*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23,24,25-hexadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)pirrolo[3,4-*a*₁][1]oxa[7,10,13,16,19]pentaazaciclohentriacontin-8,14,17,20(21*H*)-tetraona (44,0 mg, en bruto) y ácido acrílico (11,0 mg, 0,16 mmol) en DMF se le agregaron DIPEA (34,0 mg, 0,270 mmol) y HATU (30,1 mg, 0,080 mmol) en partes a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento después del cual se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (9*S*,15*S*,18*S*)-22-acrilil-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23,24,25-hexadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)pirrolo[3,4-*a*₁][1]oxa[7,10,13,16,19]pentaazaciclohentriacontin-8,14,17,20(21*H*)-tetraona (5,5 mg, 13 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₀H₆₄N₈O₇: 888,5; hallada 888,3; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,77 – 8,68 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,35 – 7,14 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,56 – 6,42 (m, 1H), 6,38 – 6,19 (m, 1H), 5,90 – 5,65 (m, 1H), 5,51 – 5,27 (m, 1H), 5,09 – 4,93 (m, 1H), 4,80 – 4,63 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,31 – 4,15 (m, 2H), 4,14 – 3,92 (m, 3H), 3,91 – 3,76 (m, 3H), 3,74 (s, 1H), 3,69 – 3,36 (m, 3H), 3,27 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,09 – 2,99 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,70 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,37 – 2,08 (m, 2H), 2,05 – 1,74 (m, 2H), 1,74 – 1,57 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,30 (s, 1H), 1,14 (s, 2H), 1,08 – 0,92 (m, 6H), 0,92 – 0,77 (m, 4H), 0,72 – 0,47 (m, 3H).

Síntesis del Compuesto A167 - (9S,15S,18S)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23,24,25-hexadecahidro-8H-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)pirrolo[3,4-a₁][1]oxa[7,10,13,19]tetraazaciclohentriacontin-8,14,17,20(21H)-tetraona



Etap 1. A una mezcla agitada de ((2S)-1-(((6³S,4S)-2⁵-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (240 mg, 0,282 mmol) y benzaldehído (120 mg, 1,13 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó NaBH(OAc)₃ (597 mg, 2,82 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con H₂O (3 x 50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante TLC preparativa de fase normal para proporcionar ((2S)-1-(((6³S,4S)-2⁵-(bencilamino)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (240 mg, 72 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₅H₇₁N₇O₇ 942,5; hallada 942,5.

Etap 2. A una mezcla agitada de ((2S)-1-(((6³S,4S)-2⁵-(bencilamino)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (125 mg, 0,133 mmol) y 5-oxopentanoato de *terc*-butilo (114 mg, 0,663 mmol) en MeOH (20 mL) se le agregaron ZnCl₂ (181 mg, 1,33 mmol) y NaBH₃CN (83,4 mg, 1,33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se concentró a

presión reducida, se diluyó en H₂O (100 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL), se lavó con H₂O (3 x 100 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar 5-(bencil((6³S,4S)-4-((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)pentanoato de *tert*-butilo (100mg, 48 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₆₄H₈₇N₇O₉ 1098,7; hallada 1098,5.

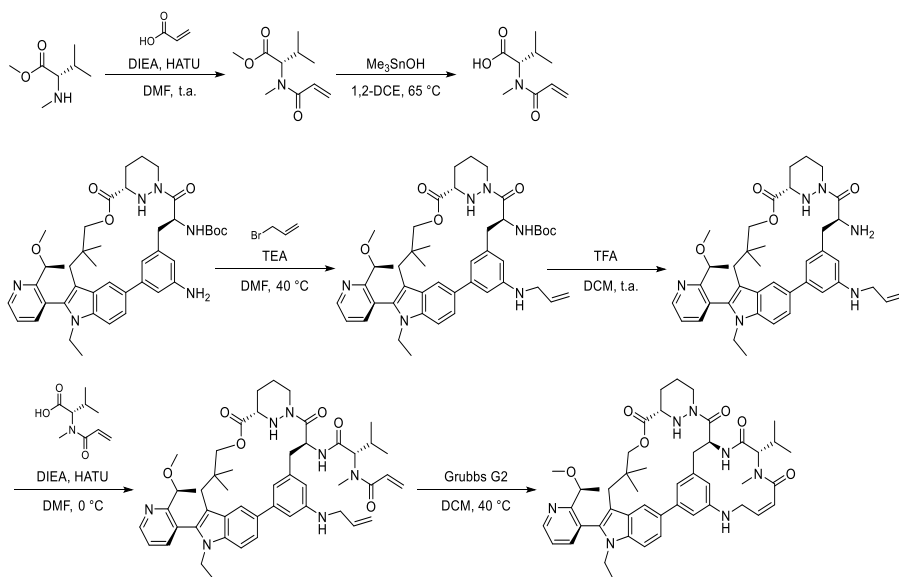
Etapas 3. 5-(bencil((6³S,4S)-4-((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)pentanoato de *tert*-butilo (100 mg, 0,091 mmol) se agregó a una solución agitada de HCl en 1,4-dioxano (4,0 M, 10,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(bencil((6³S,4S)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-4-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)pentanoato de *tert*-butilo (100 mg, en bruto) como un sólido blanco. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapas 4. A una mezcla agitada de 5-(bencil((6³S,4S)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-4-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-2⁵-il)amino)pentanoato de *tert*-butilo (100 mg, en bruto) y DIEA (137 mg, 1,06 mmol) en DMF (8,0 mL) se le agregó HATU (121 mg, 0,318 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar (9S,15S,18S)-25-bencil-2-etil-18-isopropil-3-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23,24,25-hexadecahidro-8H-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)pirrolo[3,4-*a*][1]oxa[7,10,13,19]tetraazaciclohentriacontin-8,14,17,20(21H)-tetraona (80,0 mg, 95 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M/2 + H] calculada para C₅₅H₆₉N₇O₆ 462,8; hallada 463,0.

Etapas 5. Una mezcla de (9S,15S,18S)-25-bencil-2-etil-18-isopropil-3-(2-((S)-1-

metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23,24,25-hexadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)pirrolo[3,4-*a*][1]oxa[7,10,13,19]tetraazaciclohentriacontin-8,14,17,20(21*H*)-tetraona (80,0 mg, 0,087 mmol) y Pd(OH)₂ (60,0 mg, 20 % wt.) en MeOH (5,0 mL) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción entonces se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar (9*S*,15*S*,18*S*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23,24,25-hexadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)pirrolo[3,4-*a*][1]oxa[7,10,13,19]tetraazaciclohentriacontin-8,14,17,20(21*H*)-tetraona (3,6 mg, 4,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₄₈H₆₃N₇O₆: 834,5; hallada 835,5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78 – 8,67 (m, 1H), 8,12 – 8,02 (m, 1H), 7,92 – 7,82 (m, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,53 – 7,45 (s, 1H), 7,22 – 7,06 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,45 – 6,32 (m, 1H), 5,55 – 5,40 (m, 1H), 5,12 – 5,08 (m, 2H), 4,49 – 4,03 (m, 5H), 4,00 – 3,50 (m, 5H), 3,25 (s, 3H), 3,19 – 3,01 (m, 2H), 2,98 – 2,60 (m, 9H), 2,40 – 2,10 (m, 3H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,91 – 1,65 (m, 6H), 1,50 – 1,40 (m, 4H), 1,37 – 1,17 (m, 1H), 1,15 – 1,05 (m, 1H), 1,06 – 0,91 (m, 6H), 0,91 – 0,85 (s, 4H), 0,84 – 0,80 (m, 3H), 0,57 (s, 3H).

Síntesis del Compuesto A179 - (9*S*,15*S*,18*S*,*Z*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,23,24-tetradecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-*z*][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontin-8,14,17,20-tetraona



Etapla 1. A una solución agitada de metil-L-valinato (200 mg, 1,40 mmol) en DMF (2 mL) se le agregaron ácido prop-2-enoico (149 mg, 2,10 mmol) y DIPEA (1,78 g, 13,8 mmol) a

temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual se agregó HATU (630 mg, 1,10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con H₂O (4 x 100 mL), se trató con salmuera (100 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar *N*-acriloil-*N*-metil-L-valinato de metilo (200 mg, 65 % de rendimiento) como un aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para C₁₀H₁₇NO₃: 200,1; encontrado 200,1.

Etapla 2. Una mezcla agitada de *N*-acriloil-*N*-metil-L-valinato de metilo (200 mg, 0,80 mmol) y Me₃SnOH (1,46 g, 8,10 mmol) en 1,2-DCE (30 mL) se calentó hasta 65 °C y se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H₂O (20 mL), se extrajo con DCM (3 x 100 mL), y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-acriloil-*N*-metil-L-valina (120 mg, en bruto) como un aceite. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para C₉H₁₅NO₃: 186,1; encontrado 186,1.

Etapla 3. A una mezcla agitada de ((6³S,4S)-2⁵-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 0,50 mmol) en DMF (12 mL) se le agregó 3-bromoprop-1-eno (261 mg, 2,20 mmol) y TEA (352 mg, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 40 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con H₂O (4 x 100 mL), se trató con salmuera (100 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante TLC preparativa de fase normal para proporcionar ((6³S,4S)-25-(alilamino)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)carbamato de *terc*-butilo (180 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₄₅H₅₈N₆O₆: 779,4; hallada 779,4.

Etapla 4. A una mezcla agitada de ((6³S,4S)-25-(alilamino)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)carbamato de *terc*-butilo (270 mg, en bruto) en DCM (3,0 mL) se agregó TFA (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se concentró a presión reducida para proporcionar (6³S,4S)-2⁵-(alilamino)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-

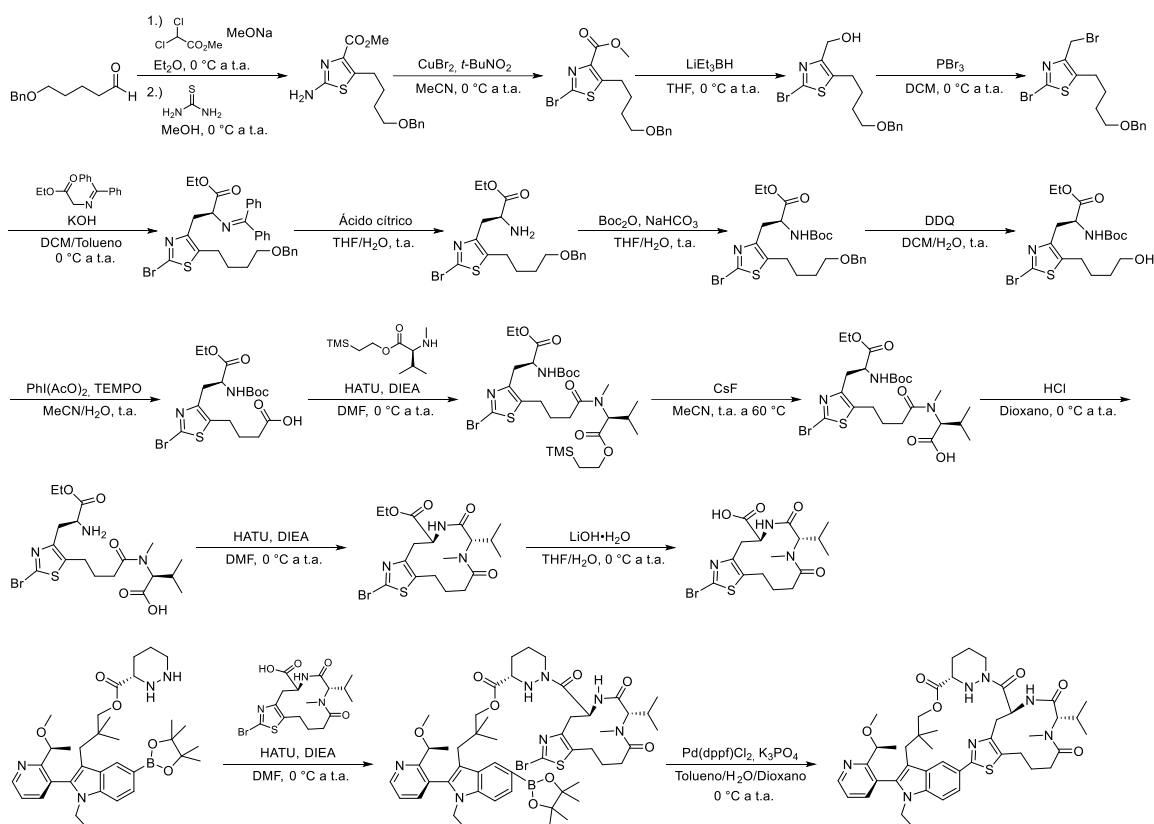
10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-5,7-diona (270 mg, en bruto) como un sólido amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₄₀H₅₀N₆O₄: 679,4; hallada 679,4.

Etapas 5. A una mezcla de (6³*S*,4*S*)-2⁵-(alilamino)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-5,7-diona (230 mg, en bruto) y ácido (2*S*)-3-metil-2-(*N*-metilprop-2-enamido)butanoico (82,0 mg, en bruto) en DMF (5 mL) se agitó a 0 °C se le agregó DIEA (439 mg, 3,40 mmol) y una solución de HATU (155 mg, 0,41 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 mL) y H₂O fría (40 mL) a 0 °C y el extracto orgánico se lavó con H₂O (3 x 40 mL), se trató con salmuera (40 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante TLC preparativa de fase normal para proporcionar (2*S*)-*N*-((6³*S*,4*S*)-2⁵-(alilamino)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)-3-metil-2-(*N*-metilacrilamido)butanamida (70 mg, 19 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₄₉H₆₃N₇O₆: 846,5; hallada 846,5.

Etapas 6. A una mezcla de (2*S*)-*N*-((6³*S*,4*S*)-2⁵-(alilamino)-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)-3-metil-2-(*N*-metilacrilamido)butanamida (60,0 mg, 0,10 mmol) se agitó en DCM (10 mL) bajo una atmósfera de N₂ se le agregó catalizador de Grubbs de 2.^a generación (30,0 mg, 0,04 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con H₂O (4 x 10 mL), se trató con salmuera (10 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante TLC preparativa de fase normal para proporcionar (9*S*,15*S*,18*S*,*Z*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,23,24-tetradecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-*z*][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontin-8,14,17,20-tetraona (10,5 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₄₇H₅₉N₇O₆: 818,5; hallada 818,5; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (dd, *J* = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,90 – 7,78 (m, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 1H), 7,58 – 7,40 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 7,19 – 6,82 (m, 1H), 6,59 – 6,42 (m,

1H), 6,37 – 6,25 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,42 – 5,22 (m, 2H), 4,56 – 4,37 (m, 1H), 4,36 – 4,19 (m, 2H), 4,18 – 3,92 (m, 2H), 3,89 – 3,69 (m, 2H), 3,67 – 3,40 (m, 2H), 3,37 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 3,19 – 3,04 (m, 2H), 3,04 – 2,85 (m, 2H), 2,80 – 2,71 (m, 2H), 2,28 – 2,12 (m, 2H), 2,07 – 1,79 (m, 3H), 1,77 – 1,56 (m, 2H), 1,45 (m, 3H), 1,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 3H), 1,20 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,04 – 0,83 (m, 10H), 0,61 – 0,42 (m, 2H).

Síntesis del Compuesto A142 - (2²Z,2³aZ,2⁵S,2⁸S,4³S)-1¹-etil-2⁸-isopropil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2⁹,8,8-trimetil-2⁴,2⁵,2⁶,2⁷,2⁸,2⁹,2¹⁰,2¹¹,2¹²,2¹³,4¹,4²,4³,4⁴,4⁵,4⁶-hexadecahidro-1¹H-6-oxa-2(2,5)-tiazolo[4,5-g][1,4]diazaciclododecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononafan-2⁷,2¹⁰,3,5-tetraona



Etapa 1. A una solución agitada de 5-(benciloxi)pentanal (50,0 g, 260 mmol) en Et₂O (400 mL) se le agregó dicloroacetato de metilo (74,4 g, 520 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, tiempo después del cual se agregó NaOMe (14,1 g, 260 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (3 x 100 mL), las fases acuosas combinadas se extrajeron con Et₂O (3 x 100 mL), y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material resultante se diluyó en metanol (400 mL) y tiourea (16,8 g, 221 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y entonces se concentró a presión reducida, se acidificó a pH 7 con NaHCO₃ sat. ac., se extrajo con DCM (3 x 100

mL), se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en fase normal para proporcionar 2-amino-5-(4-(benciloxi)butil)thiazol-4-carboxilato de metilo (37,0 g, rendimiento del 42 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[M + H]$ calculado para $C_{16}H_{20}N_2O_3S$: 321,1; hallada 321,2.

Etapas 2. A una mezcla agitada de 2-amino-5-(4-(benciloxi)butil)thiazol-4-carboxilato de metilo (37,0 g, 115 mmol) y $CuBr_2$ (28,4 g, 127 mmol) en MeCN (400 mL) se le agregó $t-BuNO_2$ (13,1 g, 127 mmol) en partes a 0 °C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat. ac. a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL), se lavó con H_2O (200 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar 5-(4-(benciloxi)butil)-2-bromothiazol-4-carboxilato de metilo (22,0 g, 47 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[M + H]$ calculada para $C_{16}H_{18}BrNO_3S$: 386,0; hallada 386,0.

Etapas 3. A una solución agitada de 5-(4-(benciloxi)butil)-2-bromothiazol-4-carboxilato de metilo (22,0 g, 57,2 mmol) en THF (250 mL) se le agregó $LiEt_3BH$ (114 mL, 114 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de se concentró HCl a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se lavó con H_2O (3 x 100 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (5-(4-(benciloxi)butil)-2-bromothiazol-4-il)metanol (20,0 g, 93 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[M + H]$ calculada para $C_{15}H_{18}BrNO_2S$: 358,0; hallada 358,1.

Etapas 4. A una solución agitada de (5-(4-(benciloxi)butil)-2-bromothiazol-4-il)metanol (20,0 g, 56,1 mmol) en DCM (200 mL) se le agregó tribromuro de fósforo (45,6 g, 168 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición lenta de $NaHCO_3$ sat. ac., se lavó con salmuera (3 x 100 mL), se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en fase normal para proporcionar 5-(4-(benciloxi)butil)-2-bromo-4-(bromometil)thiazol (8,0 g, rendimiento del 32 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[M + H]$ calculada para $C_{15}H_{17}Br_2NOS$: 419,9; hallada 420,0.

Etapas 5. A una solución agitada de 2-((difenilmetileno)amino)acetato de etilo (1,16 g, 1,91 mmol) y KOH (252 mg, 4,50 mmol) en DCM (70 mL) y tolueno (30 mL) se le agregó 5-(4-(benciloxi)butil)-2-bromo-4-(bromometil)thiazol (8,00 g, 19,1 mmol) en partes a 0 °C bajo una

atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó en H₂O, se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se lavó con H₂O (300 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-3-(5-(4-(benciloxi)butil)-2-bromotiazol-4-il)-2-((difenilmetilen)amino)propanoato de etilo (6,0 g, en bruto) como un aceite amarillo. El material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₃₂H₃₃BrN₂O₃S: 607,0; hallada 607,1.

Etapa 6. Una solución de (S)-3-(5-(4-(benciloxi)butil)-2-bromotiazol-4-il)-2-((difenilmetileno)amino)propanoato de etilo (6,0 g, en bruto) y ácido cítrico (5,72 g, 2,98 mmol) en THF (60 mL) y H₂O (60 mL) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se acidificó a pH 7 mediante la adición de NaHCO₃ sat. ac., se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se lavó con H₂O (200 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar ((S)-2-amino-3-(5-(4-(benciloxi)butil)-2-bromotiazol-4-il)propanoato de etilo (6,0 g, en bruto) como un aceite amarillo. El material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₁₉H₂₅BrN₂O₃S: 443,1; hallada 443,1.

Etapa 7. A una mezcla agitada de (S)-2-amino-3-(5-(4-(benciloxi)butil)-2-bromotiazol-4-il)propanoato de etilo (6,0 g, en bruto) y NaHCO₃ (5,71 g, 68,0 mmol) en THF (30 mL) y H₂O (30 mL) se le agregó Boc₂O (5,93 g, 27,2 mmol) en partes a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se lavó con H₂O (100 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (S)-3-(5-(4-(benciloxi)butil)-2-bromotiazol-4-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de etilo (7,00 g, 68 % de rendimiento en 3 etapas) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₂₄H₃₃BrN₂O₅S: 543,1; hallada 543,4.

Etapa 8. A una mezcla agitada de (S)-3-(5-(4-(benciloxi)butil)-2-bromotiazol-4-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de etilo (7,00 g, 12,9 mmol) en DCM (80 mL) y H₂O (4 mL) se le agregó DDQ (4,40 g, 19,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H₂O (100 mL), el extracto orgánico se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (S)-3-(2-bromo-5-(4-hidroxibutil)tiazol-4-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de etilo (4,60 g, 75 % de rendimiento) como un aceite

amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[M + H]$ calculada para $C_{17}H_{27}BrN_2O_5S$: 451,1; hallada 451,1.

Etapa 9. A una solución agitada de (S)-3-(2-bromo-5-(4-hidroxibutil)tiazol-4-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de etilo (4,60 g, 10,2 mmol) y $PhI(OAc)_2$ (9,85 g, 30,6 mmol) en H_2O (50 mL) y ACN (50 mL) se le agregó TEMPO (320 mg, 2,04 mmol) en partes a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó en DCM (50 mL), se lavó con H_2O (50 mL), se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar ácido (S)-4-(2-bromo-4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-etoxi-3-oxopropil)tiazol-5-il)butanoico (3,0 g, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[M + H]$ calculada para $C_{17}H_{25}BrN_2O_5S$: 465,1; hallada 465,1.

Etapa 10. A una mezcla agitada de ácido (S)-4-(2-bromo-4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-etoxi-3-oxopropil)tiazol-5-il)butanoico (3,00 g, 6,45 mmol) y (2S)-3-metil-2-(metilamino)butanoato de 2-(trimetilsilil)etilo (2,24 g, 9,67 mmol) en DMF (30 mL) se le agregaron DIEA (4,17 g, 32,2 mmol) y HATU (3,59 g, 12,9 mmol) en partes a 0 °C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó en H_2O (30 mL), se extrajo con DCM (3 x 30 mL), se lavó con salmuera (5 x 10 mL), se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar *N*-(4-(2-bromo-4-((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-etoxi-3-oxopropil)tiazol-5-il)butanoil)-*N*-metil-*L*-valinato de 2-(trimetilsilil)etilo (2,40 g, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[M + Na]$ calculada para $C_{28}H_{48}BrN_3O_7SSi$: 702,2; hallada 702,2.

Etapa 11. Una mezcla de *N*-(4-(2-bromo-4-((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-etoxi-3-oxopropil)tiazol-5-il)butanoil)-*N*-metil-*L*-valinato de 2-(trimetilsilil)etilo (2,40 g, 3,54 mmol) y CsF (1,61 g, 10,6 mmol) en MeCN (30 mL) se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante entonces se agitó durante 2 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se filtró, la torta del filtro se lavó con MeCN (3 x 20 mL), y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(4-(2-bromo-4-((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-etoxi-3-oxopropil)tiazol-5-il)butanoil)-*N*-metil-*L*-valina (2,0 g, en bruto) como un aceite amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : $[M + H]$ calculada para $C_{23}H_{36}BrN_3O_7S$: 580,1; hallada 580,1.

Etapa 12. Se suspendió *N*-(4-(2-bromo-4-((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-etoxi-3-oxopropil)tiazol-5-il)butanoil)-*N*-metil-*L*-valina (2,0 g, en bruto) en una solución de HCl en 1,4-dioxano (1,0 M, 20,0 mL, 20,0 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla

resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(4-(4-((*S*)-2-amino-3-etoxi-3-oxopropil)-2-bromotiazol-5-il)butanoil)-*N*-metil-*L*-valina (2,0 g, en bruto) como un sólido amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₁₈H₂₈BrN₃O₅S: 478,1; hallada 478,1.

Etapas 13. A una solución agitada de *N*-(4-(4-((*S*)-2-amino-3-etoxi-3-oxopropil)-2-bromotiazol-5-il)butanoil)-*N*-metil-*L*-valina (2,0 g, en bruto) en DMF (20 mL) se le agregaron DIEA (2,70 g, 20,9 mmol) seguido por HATU (3,18 g, 8,36 mmol) por goteo a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó en H₂O (20 mL), se extrajo con DCM (3 x 20 mL), se lavó con H₂O (3 x 10 mL), se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (5*S*,8*S*)-2-bromo-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decahidrotiazolo[4,5-*g*][1,4]diazaciclododecin-5-carboxilato de etilo (450 mg, 28 % en 3 etapas) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₁₈H₂₆BrN₃O₄S: 462,1; hallada 462,0.

Etapas 14. A una mezcla agitada de (5*S*,8*S*)-2-bromo-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decahidrotiazolo[4,5-*g*][1,4]diazaciclododecin-5-carboxilato de etilo (450 mg, 0,98 mmol) en THF (5 mL) y H₂O (5 mL) se le agregó LiOH·H₂O (83,2 mg, 3,48 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se acidificó a pH 5 mediante la adición de HCl ac., se extrajo con DCM (3 x 10 mL), se lavó con H₂O (10 mL), secado sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (5*S*,8*S*)-2-bromo-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decahidrotiazolo[4,5-*g*][1,4]diazaciclododecina-5-carboxílico (460 mg, en bruto) como un sólido amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₁₆H₂₂BrN₃O₄S: 434,1; hallada 434,1.

Etapas 15. A una solución agitada de 3-(1-etil-2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (*S*)-hexahidropiridazin-3-carboxilato de (503 mg, 8,33 mmol) y ácido (5*S*,8*S*)-2-bromo-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decahidrotiazolo[4,5-*g*][1,4]diazaciclododecin-5-carboxílico (240 mg, en bruto) en DMF (5 mL) se le agregaron DIEA (717 mg, 5,55 mmol) y HATU (422 mg, 1,11 mmol) en partes a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó en H₂O (20 mL), se extrajo con DCM (3 x 20 mL), se lavó con salmuera (3 x 10 mL), se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para

proporcionar (S)-1-((5S,8S)-2-bromo-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decahidrotiazolo[4,5-g][1,4]diazaciclododecin-5-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de 3-(1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (300 mg, 58 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₀H₆₉BBrN₇O₈S: 1020,4; hallada 1020,4.

Etapas 16. A una solución agitada de (S)-1-((5S,8S)-2-bromo-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decahidrotiazolo[4,5-g][1,4]diazaciclododecin-5-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de 3-(1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (300 mg, 0,294 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (21,5 mg, 0,029 mmol) en tolueno (15 mL), H₂O (5 mL), y 1,4-dioxano (5 mL) se le agregó K₃PO₄ (156 mg, 0,735 mmol) en partes a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla de reacción entonces se diluyó en H₂O (10 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (2²Z,2³aZ,2⁵S,2⁸S,4³S)-1¹-etil-2⁸-isopropil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2⁹,8,8-trimetil-2⁴,2⁵,2⁶,2⁷,2⁸,2⁹,2¹⁰,2¹¹,2¹²,2¹³,4¹,4²,4³,4⁴,4⁵,4⁶-hexadecahidro-1¹*H*-6-oxa-2(2,5)-tiazolo[4,5-g][1,4]diazaciclododecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclonoanfan-2⁷,2¹⁰,3,5-tetraona (35,3 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₄₄H₅₇BrN₇O₆S: 812,4; hallada 812,7; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 – 8,71 (m, 2H), 8,49 – 8,43 (m, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 2H), 5,53 – 5,52 (m, 1H), 5,10 – 5,00 (m, 1H), 4,31 – 4,29 (m, 4H), 4,19 – 4,13 (m, 1H), 4,01 – 3,99 (m, 1H), 3,60 – 3,50 (m, 2H), 3,35 – 3,30 (m, 2H), 3,09 – 2,95 (m, 1H), 3,13 – 2,95 (m, 4H), 2,87 – 2,85 (m, 6H), 2,33 – 1,80 (m, 4H), 1,81 (s, 2H), 1,80 – 1,62 (m, 1H), 1,60 – 1,21 (m, 3H), 1,15 – 1,11 (m, 1H), 0,99 – 0,97 (m, 2H), 0,96 – 0,69 (m, 10H), 0,35 – 0,27 (m, 3H).

Síntesis del Compuesto A54 - (9S,15S,18S,20aS,23aS)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5,19-trimetil-21-((S)-1-metilpirrolidin-3-carbonil)-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,20a,21,22,23,23a,24-octadecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxo[6,9,12]triazaciclotriacontin-8,14,17,20-tetraona

Etapla 2. A una solución agitada de ácido (2*S*,3*S*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil}pirrolidin-3-carboxílico (3,54 g, 7,32 mmol) en THF (21 mL) se le agregó BH₃•Me₂S (11,0 mL, 22,0 mmol) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de argón. Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH a 0 °C, se diluyó con salmuera (300 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL), se trató con salmuera (3 x 200 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar (2*S*,3*S*)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil}-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,80 g, 52 % de rendimiento) como un

aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[M + H]$ calculada para $C_{27}H_{39}NO_4Si$: 470,3; hallada 470,1.

Etap 3. A una solución agitada de (2*S*,3*S*)-2-[[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil]-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,20 g, 6,81 mmol) en DMF (32 mL) se le agregó NaH (570 mg, 23,8 mmol) en partes a 0 °C bajo una atmósfera de argón. Esta mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió bromuro de bencilo (4,66 g, 27,3 mmol) en partes a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl sat. ac. a 0 °C, se extrajo con DCM (3 x 300 mL), se trató con salmuera (3 x 300 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar (2*S*,3*S*)-3-[(benciloxi)metil]-2-[[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,74 g, 72 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[M + H]$ calculada para $C_{34}H_{45}NO_4Si$: 560,3; hallada 560,3.

Etap 4. Se añadió (2*S*,3*S*)-3-[(benciloxi)metil]-2-[[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,74 g, 4,89 mmol) a una solución agitada 1 M de TBAF en THF (27,4 mL, 27,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 40 °C. La mezcla de reacción entonces se diluyó con salmuera (300 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL), se trató con salmuera (3 x 300 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar (2*S*,3*S*)-3-[(benciloxi)metil]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,12 g, 71 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[M + H]$ calculado para $C_{18}H_{27}NO_4$: 322,2; encontrado 322,2.

Etap 5. A una solución agitada de (2*S*,3*S*)-3-[(benciloxi)metil]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,311 mmol) en H_2O (5,6 mL) y MeCN (5,60 mL) se le agregaron TEMPO (160 mg, 1,05 mmol) y $PhI(OAc)_2$ (2,47 g, 7,67 mmol) en partes a 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, la torta del filtro se lavó con MeOH, el filtrado se concentró a presión reducida, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar ácido (2*S*,3*S*)-3-[(benciloxi)metil]-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (870 mg, 74 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[M + H]$ calculada para $C_{18}H_{25}NO_5$: 336,2; hallada 336,1.

Etap 6. A una solución agitada de (2*S*)-3-metil-2-(metilamino)butanoato de metilo (515 mg, 3,55 mmol) en DMF (7,0 mL) se le agregaron DIEA (1,64 g, 12,7 mmol) ácido (2*S*,3*S*)-

3-[(benciloxi)metil]-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (850 mg, 2,53 mmol) en partes a 0 °C. A esta mezcla agitada se añadió HATU (1,25 g, 3,29 mmol) en DMF (1,5 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción entonces se diluyó con salmuera (100 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se trató con salmuera (3 x 100 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (2*S*,3*S*)-3-[(benciloxi)metil]-2-[[*(2S)*-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,08 g, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₂₅H₃₈N₂O₆: 463,3; hallada 463,3.

Etapla 7. A una solución agitada de (2*S*,3*S*)-3-[(benciloxi)metil]-2-[[*(2S)*-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,08 g, 2,34 mmol) en MeOH (9,0 mL) se le agregaron Pd/C al 10 % (0,50 g) y AcOH (1,00 mL, 17,5 mmol) en partes a 0 °C bajo una atmósfera de H₂. Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, la torta del filtro se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (2*S*,3*S*)-3-(hidroximetil)-2-[[*(2S)*-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (660 mg, en bruto) como un aceite amarillo. Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₁₈H₃₂N₂O₆: 373,2; hallada 373,2.

Etapla 8. A una solución agitada de (2*S*,3*S*)-3-(hidroximetil)-2-[[*(2S)*-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (690 mg, en bruto) en DCM (3,5 mL) se le agregaron TEA (1,12 g, 11,1 mmol) y DMAP (22,6 mg, 0,185 mmol), seguido por una solución de TsCl (706 mg, 3,71 mmol) en DMF (3,5 mL) por goteo a 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se acidificó a pH 6 mediante la adición de NH₄Cl sat. ac., se extrajo con DCM (3 x 60 mL), se trató con salmuera (3 x 60 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (2*S*,3*S*)-2-[[*(2S)*-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil]-3-[[*(4*-metilbencenosulfonil)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (820 mg, 64 % de rendimiento en 2 etapas) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para C₂₅H₃₈N₂O₈S: 527,2; hallada 527,4.

Etapla 9. A una solución agitada de (2*S*,3*S*)-2-[[*(2S)*-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil]-3-[[*(4*-metilbencenosulfonil)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-

butilo (810 mg, 1,54 mmol) en THF (4,0 mL) y H₂O (4,0 mL) se le agregaron LiOH•H₂O (73,7 mg, 3,08 mmol) en partes a 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se acidificó a pH 6 mediante la adición de NH₄Cl sat. ac., se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se trató con salmuera (3 x 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2S)-2-{1-[(2S,3S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]metil]pirrolidin-2-il]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoico (423 mg, en bruto) como un sólido amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₂₄H₃₆N₂O₈S: 513,2; hallada 513,2.

Etapa 10. A una solución agitada de (6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-11-etil-2⁵-hidroxi-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-5,7-diona (615 mg, 0,806 mmol) en DMF (6,0 mL) se le agregaron DIEA (4,17 g, 32,2 mmol) y ácido (2S)-2-{1-[(2S,3S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]metil]pirrolidin-2-il]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoico (536,89 mg, en bruto) seguido por COMU (518 mg, 1,21 mmol) en partes a -10 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a -10 °C. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl sat. ac. (60 mL) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL), se lavó con salmuera (3 x 60 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (2S,3S)-2-(((2S)-1-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-2⁵-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,30 g, en bruto) como un sólido blanco. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₆₈H₉₁N₉O₁₂S: 1258,7; hallada 1258,6.

Etapa 11. A una solución agitada de (2S,3S)-2-(((2S)-1-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-2⁵-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,30 g, en bruto) en DMF (130 mL) se le agregaron K₂CO₃ (1,43 g, 10,3 mmol) y KI (170 mg, 1,03 mmol) en partes a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 5

horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH_4Cl sat. ac. (500 mL) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL), se lavó con salmuera (3 x 500 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante TLC preparativa de fase normal (9S,15S,18S,20aS,23aS)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,20a,22,23,23a,24-icosahidro-8*H*,21*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-c:3',4'-v][1,18]dioxo[6,9,12]triazacicotriacontin-21-carboxilato de *tert*-butilo (564 mg, 64 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para $\text{C}_{61}\text{H}_{83}\text{N}_9\text{O}_9$: 1086,6; hallada 1086,5.

Etapla 12. A una solución agitada de (9S,15S,18S,20aS,23aS)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,20a,22,23,23a,24-icosahidro-8*H*,21*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-c:3',4'-v][1,18]dioxo[6,9,12]triazacicotriacontin-21-carboxilato de *tert*-butilo (564 mg, 0,519 mmol) en DCM (4,2 mL) se le agregó TFA (1,40 mL, 19,0 mmol) por goteo a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se basificó hasta pH 8 con NaHCO_3 sat. ac., se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida para proporcionar (9S,15S,18S,20aS,23aS)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,20a,21,22,23,23a,24-octadecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-c:3',4'-v][1,18]dioxo[6,9,12]triazacicotriacontin-8,14,17,20-tetraona (470 mg, en bruto) como un aceite amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para $\text{C}_{56}\text{H}_{75}\text{N}_9\text{O}_7$: 986,6; hallada 986,7.

Etapla 13. A una solución agitada de (9S,15S,18S,20aS,23aS)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5,19-trimetil-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,20a,21,22,23,23a,24-octadecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-c:3',4'-v][1,18]dioxo[6,9,12]triazacicotriacontin-8,14,17,20-tetraona (50 mg, en bruto) en DMF (0,3 mL) se le agregaron DIEA (262 mg, 2,04 mmol) y ácido (3*S*)-1-metilpirrolidin-3-carboxílico (13,1 mg, 0,102 mmol) en partes a 0 °C bajo una atmósfera de argón. A la mezcla anterior

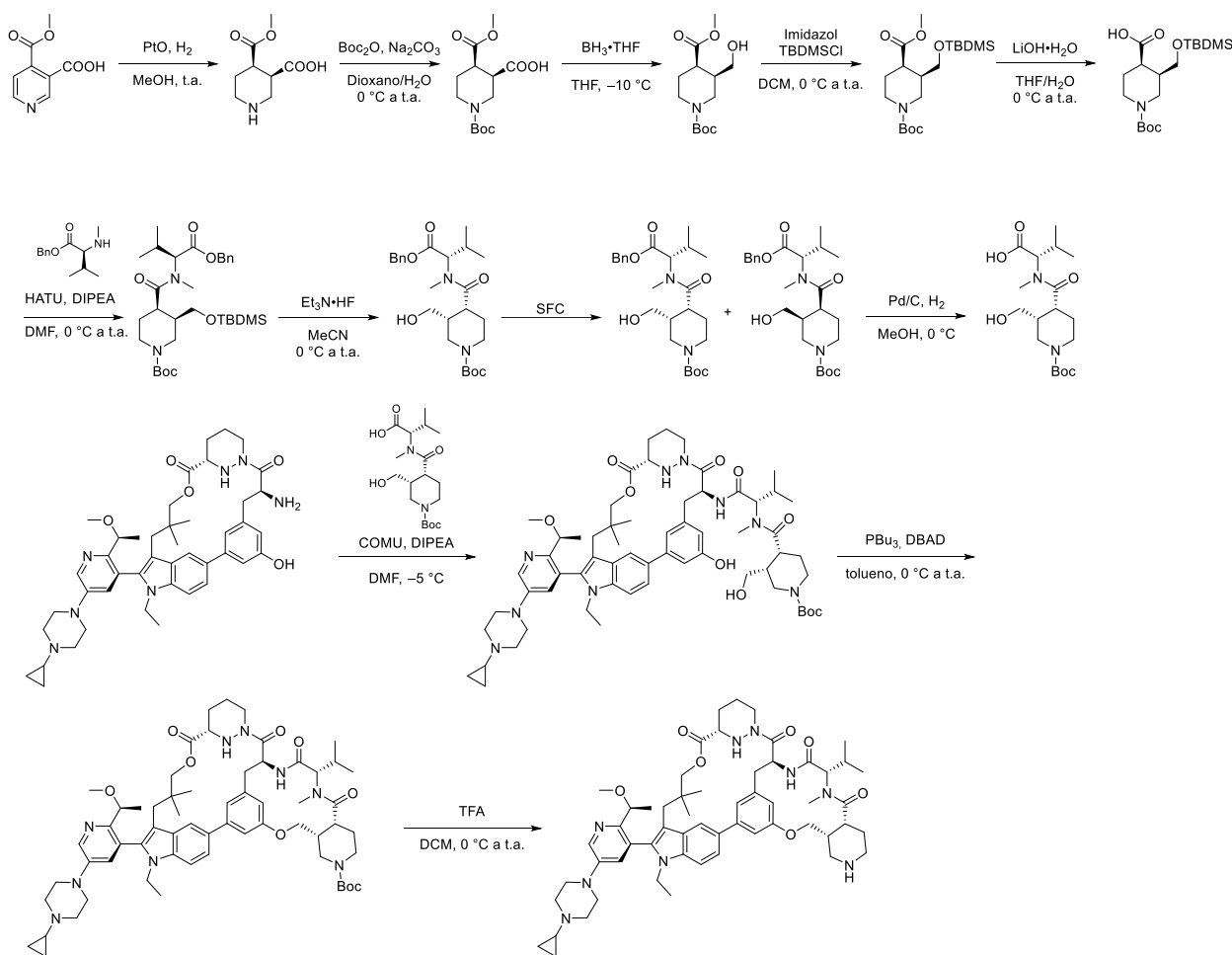
se le añadió una solución de HATU (25,1 mg, 0,066 mmol) en DMF (0,20 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con salmuera (30 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se lavó con salmuera (3 x 20 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (9*S*,15*S*,18*S*,20*aS*,23*aS*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5,19-trimetil-21-((*S*)-1-metilpirrolidin-3-carbonil)-

2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,20*a*,21,22,23,23*a*,24-octadecahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,31-eteno-15,28-metano-26,30-(meteno)dipirrol[3,2-*c*:3',4'-

v][1,18]dioxo[6,9,12]triazaciclortriacontin-8,14,17,20-tetraona (20,1 mg, 33 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₆₂H₈₄N₁₀O₈: 1097,7; hallada 1097,7; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,24 – 5,07 (m, 2H), 4,80 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,34 – 4,02 (m, 8H), 3,87 (s, 1H), 3,75 – 3,58 (m, 2H), 3,54 – 3,44 (m, 1H), 3,23 (s, 5H), 3,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H), 3,10 – 2,90 (m, 3H), 2,87 – 2,71 (m, 4H), 2,71 – 2,64 (m, 6H), 2,44 – 2,36 (m, 2H), 2,34 – 2,26 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,17 – 2,03 (m, 3H), 2,01 – 1,89 (m, 2H), 1,88 – 1,72 (m, 4H), 1,66 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,53 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 1,35 (s, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,24 (s, 2H), 0,99 – 0,83 (m, 12H), 0,45 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,40 (s, 2H), 0,34 (s, 3H).

Síntesis del Compuesto A27 - (4*aR*,7*S*,10*S*,16*S*,33*aR*)-22-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-23-etil-7-isopropil-6,20,20-trimetil-

**2,3,4,4*a*,6,7,9,10,15,16,19,20,21,23,33,33*a*-hexadecahidro-13*H*-12,16-epimino-24,26-eteno-10,29-metano-27,31-(meteno)pirido[3,4-*c*]pirrolo[3,4-
v][1,18]dioxo[6,9,12]triazaciclortriacontin-5,8,11,17(1*H*,14*H*)-tetraona**



Etap 1. A una mezcla agitada de 4-(metoxycarbonil)piridin-3-carboxílico ácido (50,0 g, 276 mmol) en MeOH (500 mL) added PtO_2 (5,00 g, 22,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 35 °C en una atmósfera de H_2 . La reacción se filtró y la almohadilla de filtración se lavó con MeOH (3 x 200 mL). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (*cis*)-4-(metoxycarbonil)piperidin-3-carboxílico (40 g, en bruto) como un aceite marrón. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 188,1; encontrado 188,2.

Etap 2. A una solución agitada de ácido (*cis*)-4-(metoxycarbonil)piperidin-3-carboxílico (40,0 g, en bruto) y Na_2CO_3 (67,0 g, 642 mmol) en H_2O (150 mL) y 1,4-dioxano (300 mL) se le agregó $(\text{Boc})_2\text{O}$ (111 g, 535 mmol) en partes a 0 °C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, tras lo cual los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con H_2O (3 x 100 mL), se lavaron con éter de petróleo (3 x 500 mL) y se acidificaron hasta pH 6 con HCl ac., se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el ácido (*cis*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(metoxycarbonil)piperidin-3-carboxílico en bruto (56,0 g, en bruto) como un aceite amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z : [M - H] calculada para $C_{13}H_{21}NO_6$: 286,1; hallada 286,2.

Etapas 3. A una mezcla agitada de ácido (*cis*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(metoxycarbonil)piperidin-3-carboxílico (25,7 g, en bruto) y THF (257 mL) se le agregó borano•THF (1 M en THF, 179 mL, 179 mmol) durante 10 min a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante 1 h a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O fría a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y entonces se extrajo con EtOAc (4 x 300 mL). Luego, los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para obtener 4-metil (*cis*)-3-(hidroximetil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (14,7 g, en bruto) como un aceite amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculado para $C_{13}H_{23}NO_5$: 274,2; encontrado 274,2.

Etapas 4. A una solución agitada de (*cis*)-3-(hidroximetil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) 4-metilo (14,7 g, en bruto) y DCM (147 mL) se le agregó imidazol (9,15 g, 134 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (16,2 g, 108 mmol) en partes durante 3 minutos a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, tiempo después del cual se lavó con H_2O (3 x 200 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en fase normal para proporcionar 4-metil (*cis*)-3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (9 g, 13 % de rendimiento en 4 etapas) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z : [M+H- C_4H_8] calculado para $C_{19}H_{37}NO_5Si$: 332,2; hallada 332,2.

Etapas 5. A una mezcla agitada de 4-metilo (*cis*)-3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (8,8 g, 22,7 mmol) en THF (22 mL) se le agregó una solución de LiOH• H_2O (1,9 g, 45,4 mmol) y H_2O (22 mL) por goteo a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 , tras lo cual se acidificó hasta pH 7 con HCl sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (*cis*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-4-carboxílico (6,20 g, en bruto) como un aceite amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para $C_{18}H_{35}NO_5Si$: 374,2; hallada 374,2.

Etapas 6. A una mezcla agitada de metil-L-valinato de bencilo (7,10 g, 32,2 mmol) y DIPEA (14,0 mL, 80,4 mmol) en DMF (60 mL) se le agregaron ácido (*cis*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-4-carboxílico (6,00 g, en bruto) y HATU (7,34 g, 19,3 mmol) en partes durante 15 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a

temperatura ambiente, after which time it se diluyó con H₂O (30 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se lavó con H₂O (3 x 50 mL), se secó over Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa en fase normal para proporcionar (*cis*)-4-(((*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,9 g, 47 % de rendimiento en 2 etapas) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₃₁H₅₂N₂O₆Si: 577,4; hallada 577,4.

Etapas 7. A una solución agitada de (*cis*)-4-(((*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,26 g, 9,12 mmol) en MeCN (5 mL) se le agregó una solución de Et₃N•3HF (21 mL, 155 mmol) en MeCN (36 mL) por goteo durante 10 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se basificó hasta pH 7 con NaHCO₃ sat. ac., se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (*cis*)-4-(((*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,0 g, 71 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₂₅H₃₈N₂O₆: 463,3; hallada 463,3.

Etapas 8. El (*cis*)-4-(((*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo racémico (3 g, 6,48 mmol) se purificó por SFC preparativa quiral para proporcionar (3*R*,4*R*)-4-(((*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,49 g, configuración absoluta asumida).

Etapas 9. A una mezcla agitada de Pd/C (320 mg) y MeOH (3,2 mL) se le agregó (3*R*,4*R*)-4-(((*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (320 mg, 0,692 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C en una atmósfera de H₂. La mezcla resultante se filtró y entonces la torta del filtro se lavó con MeOH (3 x 4 mL). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-((3*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(hidroximetil)piperidin-4-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (300 mg, en bruto) como un aceite transparente. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₁₈H₃₂N₂O₆: 373,2; hallada 373,2.

Etapas 10. A una mezcla agitada de (6³*S*,4*S*)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-2⁵-hidroxi-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicoundecafan-5,7-diona (522 mg,

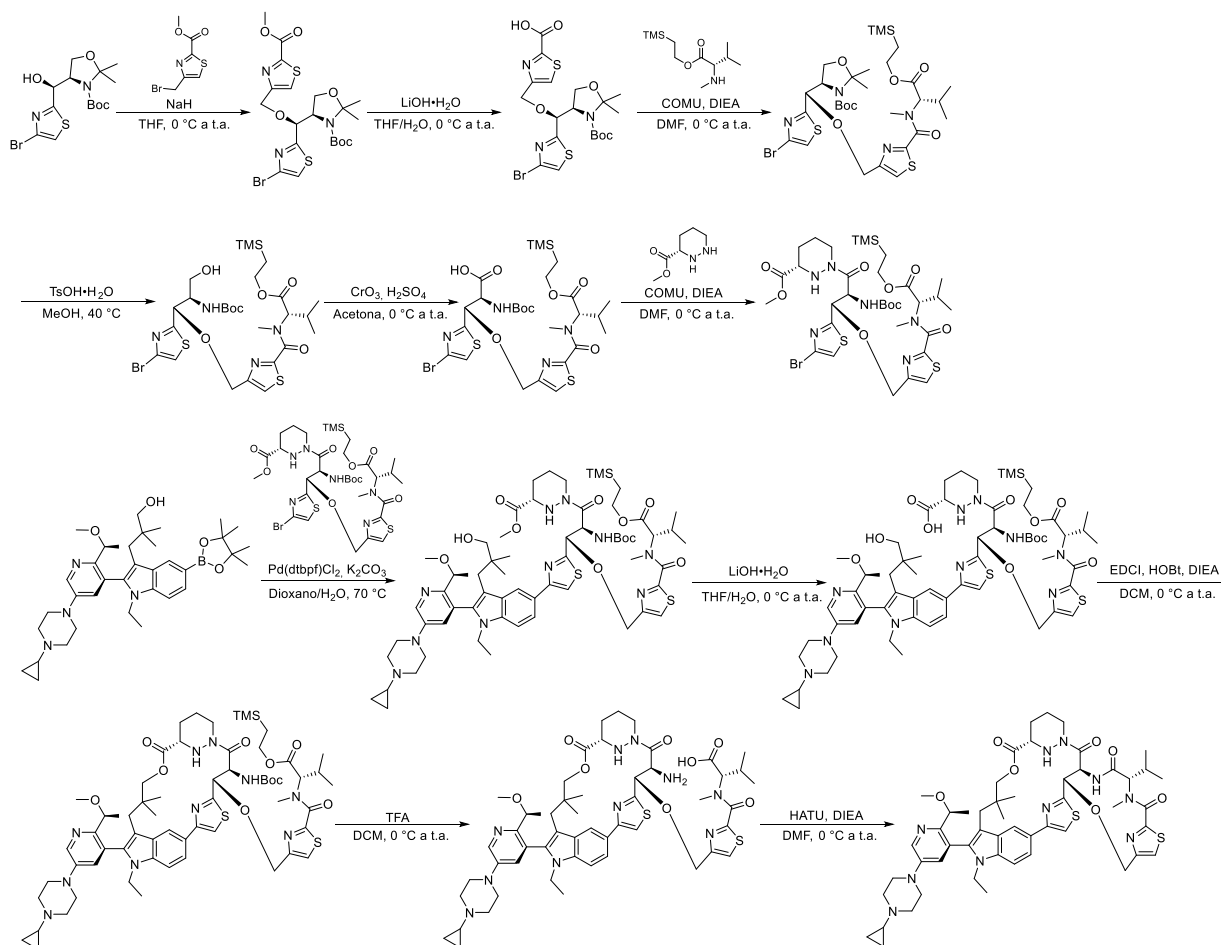
0,683 mmol), *N*-(((3*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(hidroximetil)piperidin-4-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (280 mg, en bruto), DIPEA (1,77 g, 13,7 mmol) en DMF (5,3 mL) se le agregó COMU (585 mg, 1,37 mmol) a -5°C . La mezcla de reacción se agitó overnight a -5°C , after which it se inactivó con a mixture de ice y NaCl a 0°C , se extrajo con EtOAc (3 x 2 mL), se lavó con H₂O (2 x 5 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar (3*R*,4*R*)-4-(((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-2⁵-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (260 mg, 31 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₆₂H₈₇N₉O₁₀: 1118,7; hallada 1118,7.

Etap 11. A una mezcla agitada de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (247 mg, 1,08 mmol) y tributilfosfano (217 mg, 1,08 mmol) en tolueno (1,6 mL) se le agregó una solución de (3*R*,4*R*)-4-(((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-2⁵-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (240 mg, 0,215 mmol) en tolueno (0,8 mL) por goteo a 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, tiempo después del cual se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (4*aR*,7*S*,10*S*,16*S*,33*aR*)-22-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-23-etil-7-isopropil-6,20,20-trimetil-5,8,11,17-tetraoxo-3,4,4*a*,5,6,7,8,9,10,11,14,15,16,17,19,20,21,23,33,33*a*-icosahidro-13*H*-12,16-epimino-24,26-eteno-10,29-metano-27,31-(meteno)pirido[3,4-*c*]pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxo[6,9,12]triazaciclortriacontin-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₆₂H₈₅N₉O₉: 1100,7; hallada 1100,6.

Etap 12. A una solución agitada de (4*aR*,7*S*,10*S*,16*S*,33*aR*)-22-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-23-etil-7-isopropil-6,20,20-trimetil-5,8,11,17-tetraoxo-3,4,4*a*,5,6,7,8,9,10,11,14,15,16,17,19,20,21,23,33,33*a*-icosahidro-13*H*-12,16-epimino-24,26-eteno-10,29-metano-27,31-(meteno)pirido[3,4-*c*]pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxo[6,9,12]triazaciclortriacontin-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg, 0,082 mmol) en DCM (0,80 mL) se le agregó TFA (0,3 mL, 3,92 mmol) por goteo a 0°C . La mezcla

resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C, tras lo cual se inactivó con NaHCO₃ sat. ac. a 0 °C, se extrajo con DCM (3 x 5 L), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa de fase normal para proporcionar (4a*R*,7*S*,10*S*,16*S*,33a*R*)-22-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-23-etil-7-isopropil-6,20,20-trimetil-2,3,4,4a,6,7,9,10,15,16,19,20,21,23,33,33a-hexadecahidro-13*H*-12,16-epimino-24,26-eteno-10,29-metano-27,31-(meteno)pirido[3,4-*c*]pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxo[6,9,12]triazaciclotriacontin-5,8,11,17(1*H*,14*H*)-tetraona (9,9 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₅₇H₇₇N₉O₇: 1000,6; hallada 1000,6; ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,40 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,27 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,85 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,62 – 4,36 (m, 4H), 4,27 – 4,09 (m, 4H), 3,80 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 3,21 (t, *J* = 5,2 Hz, 5H), 3,17 (s, 3H), 3,13 (s, 1H), 3,05 – 2,92 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,84 – 2,75 (m, 3H), 2,72 (t, *J* = 5,1 Hz, 6H), 2,69 – 2,57 (m, 2H), 2,12 – 2,09 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,84 – 1,54 (m, 6H), 1,36 (m, 7H), 1,14 (s, 3H), 1,01 – 0,81 (m, 10H), 0,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,51 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,44 (dd, *J* = 6,2, 3,9 Hz, 2H), 0,38 – 0,32 (m, 2H).

Síntesis del Compuesto A94 - (6*Z*,9*S*,11a*S*,17*S*,31*Z*,31a*S*)-23-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-24-etil-9-isopropil-8,21,21-trimetil-8,9,11a,14,15,16,17,20,21,22,24,31a-dodecahidro-2*H*,7*H*,12*H*,18*H*-3,6:28,31-di(azeno)-13,17-epimino-25,27-eteno[1]oxa[10]tia[4,7]diazaciclotridecino[3,2-*l*]pirrolo[3,4-*q*][1]oxa[12]tia[7]azaciclohenicosin-7,10,12,18(11*H*)-tetraona



Etapla 1. A una solución agitada de (*R*)-4-((*S*)-(4-bromotiazol-2-il)(hidroxi)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (5,00 g, 12,7 mmol) en THF (50 mL) se le agregó NaH (1,53 g, 38,3 mmol, 60 % dispersión en aceite mineral) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C, tiempo después del cual se agregó una solución de 4-(bromometil)tiazole-2-carboxilato de metilo (5,40 g, 22,9 mmol) en THF (10 mL) por goteo a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, after which time it se inactivó mediante la adición de agua helada a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (*R*)-4-((*S*)-(4-bromotiazol-2-il)((2-(metoxicarbonil)tiazol-4-il)metoxi)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (5,20 g, 75 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₂₀H₂₆BrN₃O₆S₂: 548,0; hallada 548,0.

Etapla 2. A una solución agitada de (*R*)-4-((*S*)-(4-bromotiazol-2-il)((2-(metoxicarbonil)tiazol-4-il)metoxi)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (5,20 g, 9,48 mmol) en THF (40 mL) y H₂O (10 mL) se le agregó LiOH·H₂O (798 mg, 19,0 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera

de argón. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada y entonces se acidificó to pH 5 mediante la adición de una solución acuosa 1 M de HCl, se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-(((S)-(4-bromotiazol-2-il)((R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-2,2-dimetiloxazolidin-4-il)metoxi)metil)tiazole-2-carboxílico (4,90 g, en bruto) como un sólido amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₁₉H₂₄BrN₃O₆S₂: 534,0; hallada 534,0.

Etapa 3. A una mezcla agitada de metil-*L*-valinato de 2-(trimetilsilil)etilo (2,55 g, 11,0 mmol), DIEA (35,0 g, 271 mmol), y ácido 4-(((S)-(4-bromotiazol-2-il)((R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-2,2-dimetiloxazolidin-4-il)metoxi)metil)tiazol-2-carboxílico (4,90 g, en bruto) en DMF (50 mL) se le agregó COMU (4,30 g, 10,0 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl sat. ac., se extrajo con DCM (200 mL), se trató con salmuera (3 x 100 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (R)-4-((S)-(4-bromotiazol-2-il)((2-(metil((S)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)tiazol-4-il)metoxi)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (5,10 g, 72 % de rendimiento en 2 etapas) como un aceite rojo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₃₀H₄₇BrN₄O₇S₂Si: 747,2; hallada 747,1.

Etapa 4. A una solución agitada de (R)-4-((S)-(4-bromotiazol-2-il)((2-(metil((S)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)tiazol-4-il)metoxi)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (5,10 g, 6,82 mmol) en MeOH (51 mL) se le agregó TsOH•H₂O (520 mg, 2,73 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 40 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar *N*-(4-(((1*S*,2*R*)-1-(4-bromotiazol-2-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropoxi)metil)tiazole-2-carbonil)-*N*-metil-*L*-valinato de 2-(trimetilsilil)etilo (2,50 g, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₂₇H₄₃BrN₄O₇S₂Si: 707,2; hallada 707,1.

Etapa 5. A una solución agitada de *N*-(4-(((1*S*,2*R*)-1-(4-bromotiazol-2-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropoxi)metil)tiazol-2-carbonil)-*N*-metil-*L*-valinato de 2-(trimetilsilil)etilo (2,90 g, 4,10 mmol) en acetona (30 mL) se le agregó CrO₃ (4,1 mL, 8,2 mmol, 2,0 M en H₂SO₄) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción entonces se

inactivó mediante la adición de *i*-PrOH a 0 °C, se diluyó con H₂O (100 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2*S*,3*S*)-3-(4-bromotiazol-2-il)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-((2-(metil((*S*)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)tiazol-4-il)metoxi)propanoico (3,00 g, en bruto) como un sólido blancuzco. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₂₇H₄₁BrN₄O₈S₂Si: 721,1; hallada 721,1.

Etapla 6. A una mezcla agitada de diclorhidrato de (*S*)-hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (1,08 g, 5,20 mmol), DIEA (10,8 g, 83,2 mmol), y ácido (2*S*,3*S*)-3-(4-bromotiazol-2-il)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-((2-(metil((*S*)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)tiazol-4-il)metoxi)propanoico (3,00 g, en bruto) en DMF (30 mL) se le agregó COMU (1,78 mg, 0,416 µmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl sat. ac. a 0 °C, se extrajo con DCM (100 mL), se trató con salmuera (3 x 50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (S)-1-((2*S*,3*S*)-3-(4-bromotiazol-2-il)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-((2-(metil((*S*)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)tiazol-4-il)metoxi)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (2,40 g, 69 % en 2 etapas) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₃₃H₅₁BrN₆O₉S₂Si: 847,2; hallada 847,5.

Etapla 7. A una mezcla agitada de (*S*)-3-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (1,10 g, 1,78 mmol), (*S*)-1-((2*S*,3*S*)-3-(4-bromotiazol-2-il)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-((2-(metil((*S*)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)tiazol-4-il)metoxi)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (1,50 g, 1,77 mmol), y K₂CO₃ (612 mg, 4,43 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y H₂O (2 mL) se le agregó Pd(dtbpf)Cl₂ (233 mg, 0,357 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 70 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (*S*)-1-((2*S*,3*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-il)-3-((2-(metil((*S*)-3-metil-1-oxo-1-(2-

(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)tiazol-4-il)metoxi)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (1,40 g, 62 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para C₆₃H₉₂N₁₀O₁₁S₂Si: 1257,6; hallada 1257,6.

Etapas 8. A una solución agitada de (S)-1-((2S,3S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-il)-3-((2-(metil((S)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)tiazol-4-il)metoxi)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (1,40 g, 1,11 mmol) en THF (12 mL) y H₂O (3 mL) se le agregó LiOH·H₂O (112 mg, 2,67 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción entonces se inactivó mediante la adición de agua helada, se acidificó a pH 5 mediante la adición de 1 M de HCl ac., se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida ácido para proporcionar ácido (S)-1-((2S,3S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-il)-3-((2-(metil((S)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)tiazol-4-il)metoxi)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (1,40 g, en bruto) como un sólido marrón. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para C₆₂H₉₀N₁₀O₁₁S₂Si: 1243,6; hallada 1243,7.

Etapas 9. A una mezcla agitada de ácido (S)-1-((2S,3S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-il)-3-((2-(metil((S)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)tiazol-4-il)metoxi)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (1,40 g, en bruto), DIEA (5,83 g, 45,1 mmol) y HOBt (760 mg, 5,62 mmol) en DCM (140 mL) se le agregó EDCI (6,49 g, 33,9 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción entonces se inactivó mediante la adición de agua helada, se extrajo con EtOAc (300 mL), se trató con salmuera (3 x 100 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante TLC preparativa de fase normal para proporcionar *N*-(4-((((6S,3S,4S,Z)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-12-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-11-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-11*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-3-il)oxi)metil)tiazole-2-carbonil)-*N*-metil-*L*-valinato de 2-(trimetilsilil)etilo (500 mg, 37 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS

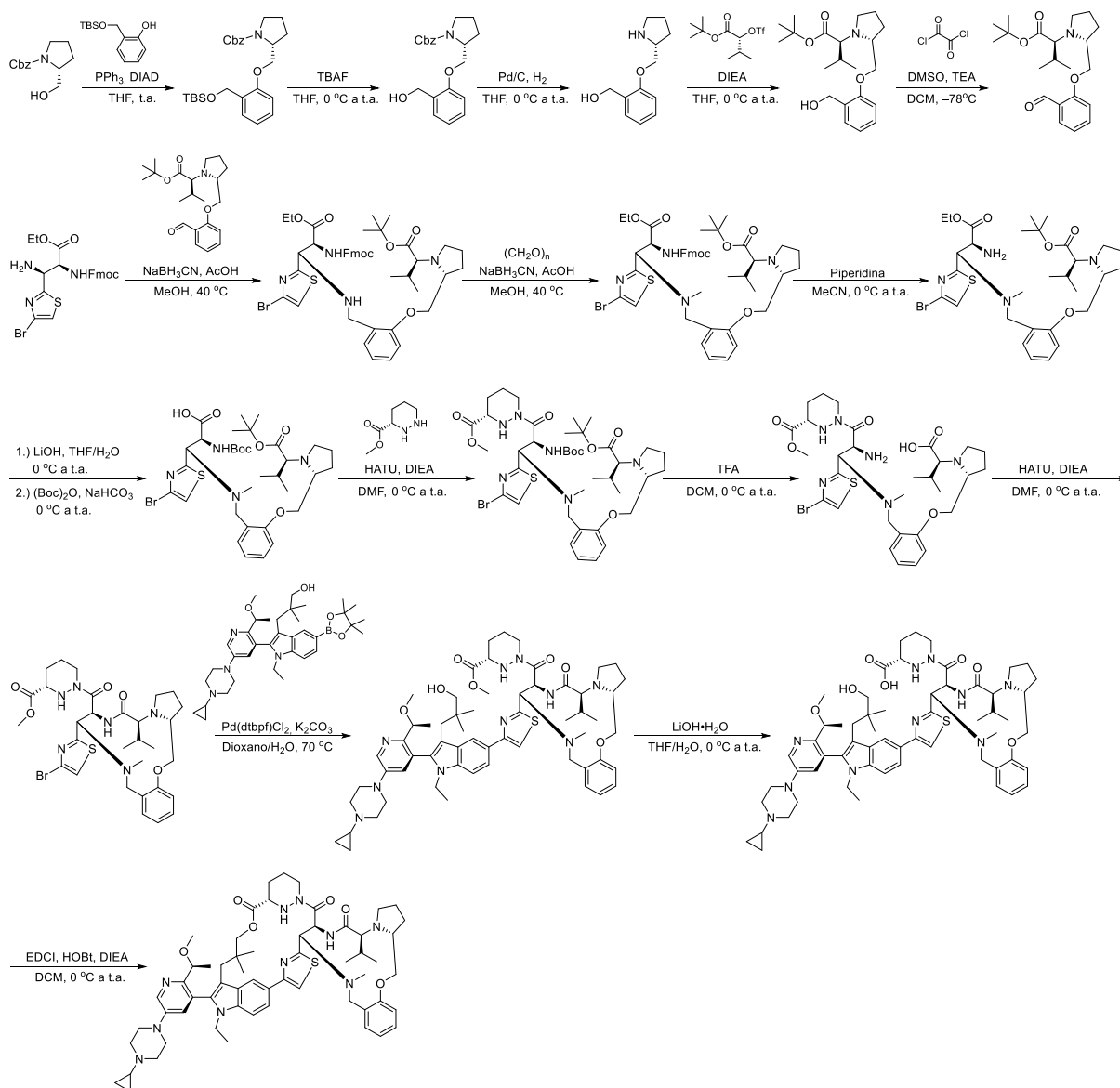
(ESI) m/z : [M + H] calculada para $C_{62}H_{88}N_{10}O_{10}S_2Si$: 1225,6; hallada 1225,7.

Etapas 10. A una solución agitada de *N*-(4-((((6³S,3S,4S,Z)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-12-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-11-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-11*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-3-il)oxi)metil)tiazol-2-carbonil)-*N*-metil-*L*-valinato de 2-(trimetilsilil)etilo (300 mg, 0,245 mmol) en DCM (6 mL) se le agregó TFA (3,00 mL, 40,4 mmol) por goteo a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(4-((((6³S,3S,4S,Z)-4-amino-12-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-11-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-11*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-3-il)oxi)metil)tiazole-2-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (500 mg, en bruto) como un sólido amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para $C_{52}H_{68}N_{10}O_8S_2$: 1025,5; hallada 1025,5.

Etapas 11. A una mezcla agitada de *N*-(4-((((6³S,3S,4S,Z)-4-amino-12-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-11-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-11*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-3-il)oxi)metil)tiazole-2-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (700 mg, en bruto) y DIEA (1,76 g, 13,6 mmol) en DMF (350 mL) se le agregó HATU (520 mg, 1,37 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción entonces se inactivó mediante la adición de agua helada, se extrajo con EtOAc (300 mL), se trató con salmuera (3 x 300 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa de fase normal y se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (6*Z*,9*S*,11*aS*,17*S*,31*Z*,31*aS*)-23-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-24-etil-9-isopropil-8,21,21-trimetil-8,9,11*a*,14,15,16,17,20,21,22,24,31*a*-dodecahidro-2*H*,7*H*,12*H*,18*H*-3,6:28,31-di(azeno)-13,17-epimino-25,27-eteno[1]oxa[10]tia[4,7]diazaciclotridecino[3,2-*l*]pirrolo[3,4-*q*][1]oxa[12]tia[7]azaciclohenicosin-7,10,12,18(11*H*)-tetraona (11,0 mg, 2 % de rendimiento durante 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para $C_{52}H_{66}N_{10}O_7S_2$: 1007,5; hallada 1007,4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 – 8,44 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 – 7,72 (m, 2H), 7,71 – 7,60 (m, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 1H), 7,39 – 7,17 (m, 1H), 6,11 (br s, 1H), 5,37 – 5,26 (m, 1H), 5,14 – 4,93 (m, 2H), 4,76 –

4,69 (m, 1H), 4,25 – 4,03 (m, 3H), 4,01 – 3,79 (m, 3H), 3,62 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,50 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,22 (s, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,77 (s, 1H), 2,68 (p, $J = 4,4$ Hz, 4H), 2,29 – 2,10 (m, 1H), 2,06 – 1,98 (m, 1H), 1,79 (t, $J = 14,2$ Hz, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,55 – 1,07 (m, 9H), 1,04 – 0,79 (m, 7H), 0,62 (s, 2H), 0,54 (s, 2H), 0,43 (dd, $J = 6,2, 3,8$ Hz, 3H), 0,35 (q, $J = 3,3$ Hz, 2H).

Síntesis del Compuesto A16 - ($3^5S,3^8S,3^9S,3^{17a}R,5^3S,Z$)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-3⁵-isopropil-3¹⁰,9,9-trimetil-3²,3³,3⁶,3⁷,3⁸,3⁹,3¹⁰,3¹¹,3¹⁷,3^{17a},5¹,5²,5³,5⁴,5⁵,5⁶-hexadecahidro-1^{1H},3^{1H},3^{5H}-7-oxa-3(9,8)-benzo[*l*]pirrolo[2,1-*c*][1]oxa[4,7,10]triazaciclodecina-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-5(1,3)-piridazinaciclodecafán-3⁶,4,6-triona



Etapa 1. En una solución agitada de (*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (25,0 g, 106 mmol) y 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenol (38,0 g, 159 mmol) en THF (250

mL) se le agregaron PPh_3 (69,7 g, 266 mmol) y DIAD (43,0 g, 213 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cold H_2O , se extrajo con EtOAc (3 x 1 L), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (*R*)-2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (7,70 g, 13 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$: 456,3; hallada 456,1.

Etap 2. A una solución agitada 1,0 M de TBAF en THF (80 mL, 80 mmol) se añadió (*R*)-2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (7,70 g, 16,9 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl sat. ac. a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (*R*)-2-((2-(hidroximetil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (4,10 g, 64 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 342,2; encontrado 342,0.

Etap 3. A una solución agitada de (*R*)-2-((2-(hidroximetil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (7,80 g, 22,8 mmol) en THF (80 mL) se le agregó 10 % Pd/C (4,00 g) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 . La mezcla de reacción entonces se filtró a través de Celite®, la torta del filtro se lavó con EtOAc (3 x 100 mL), y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (*R*)-(2-(pirrolidin-2-ilmetoxi)fenil)metanol (4,40 g, en bruto) como un aceite amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 208,1; encontrado 208,1.

Etap 4. A una solución agitada de (*R*)-(2-(pirrolidin-2-ilmetoxi)fenil)metanol (4,40 g, en bruto) y DIEA (13,7 g, 106 mmol) en THF (44 mL) se le agregó (*R*)-3-metil-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)butanoato de *tert*-butilo (19,5 g, 63,7 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl sat. ac. a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante TLC preparativa de fase normal para proporcionar (*S*)-2-((*R*)-2-((2-(hidroximetil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (4,90 g, 59 % de rendimiento en 2 etapas) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]$

calculado para $C_{21}H_{33}NO_4$: 364,2; encontrado 364,2.

Etapa 5. A una solución agitada de cloruro de oxalilo (3,29 g, 25,9 mmol) en DCM (33 mL) se le agregó una solución de DMSO (3,03 g, 38,8 mmol) en DCM (30 mL) por goteo durante 10 minutos a -78°C . Esta mezcla se agitó durante 30 minutos más a -78°C , después de lo cual se añadió por goteo una solución de (S)-2-((R)-2-((2-(hidroximetil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (4,70 g, 12,9 mmol) en DCM (47 mL) durante 10 minutos a 0°C . Esta mezcla se agitó durante 30 minutos más a -78°C , después de lo cual se añadió por goteo una solución de TEA (7,85 g, 77,6 mmol) en DCM (40 mL) durante 10 minutos a -78°C . La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78°C . La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl sat. ac. a 0°C , se extrajo con DCM (3 x 200 mL) y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-2-((R)-2-((2-formilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (5,00 g, en bruto) como un aceite transparente. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $C_{21}H_{31}NO_4$: 362,2; hallada 362,2.

Etapa 6. A una solución agitada de (2S,3S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-amino-3-(4-bromotiazol-2-il)propanoato de etilo (5,79 g, 11,2 mmol) y (S)-2-((R)-2-((2-formilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (5,70 g, en bruto) en MeOH (57 mL) se le agregaron acético ácido (1,89 g, 31,5 mmol) y NaBH_3CN (3,3 g, 52,5 mmol) en partes a 0°C . La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 40°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 sat. ac. a 0°C , se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de fase normal para proporcionar (S)-2-((R)-2-((2-((((1S,2S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-1-(4-bromotiazol-2-il)-3-etoxi-3-oxopropil)amino)metil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (6,00 g, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calculada para $C_{44}H_{53}BrN_4O_7S$: 861,3; hallada 861,2.

Etapa 7. A una solución agitada de (S)-2-((R)-2-((2-((((1S,2S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-1-(4-bromotiazol-2-il)-3-etoxi-3-oxopropil)amino)metil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (6,50 g, 7,54 mmol) y paraformaldehído (2,04 g, 22,6 mmol) en MeOH (65 mL) se le agregaron ácido acético (1,36 g, 22,6 mmol) y NaBH_3CN (2,38 g, 37,9 mmol) en partes a 0°C . La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 40°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 sat. ac. a 0°C , se extrajo con EtOAc

(3 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de fase normal para proporcionar (S)-2-((R)-2-((2-(((1S,2S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-1-(4-bromotiazol-2-il)-3-etoxi-3-oxopropil)(metil)amino)metil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (6,00 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₄₅H₅₅BrN₄O₇S: 875,3; hallada 875,2.

Etapla 8. A una solución agitada de (S)-2-((R)-2-((2-(((1S,2S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-1-(4-bromotiazol-2-il)-3-etoxi-3-oxopropil)(metil)amino)metil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (5,50 g, 6,28 mmol) en MeCN (55 mL) se le agregó piperidina (11 mL) por goteo durante 5 minutos a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción entonces se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (S)-2-((R)-2-((2-(((1S,2S)-2-amino-1-(4-bromotiazol-2-il)-3-etoxi-3-oxopropil)(metil)amino)metil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (4,20 g, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₃₀H₄₅BrN₄O₅S: 653,2; hallada 653,1.

Etapla 9. A una solución agitada de (S)-2-((R)-2-((2-(((1S,2S)-2-amino-1-(4-bromotiazol-2-il)-3-etoxi-3-oxopropil)(metil)amino)metil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (4,20 g, 6,43 mmol) en THF (32 mL) y H₂O (8 mL) se le agregó LiOH (solución ac. 1,0 M, 18,3 mL, 18,3 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Posteriormente, se añadieron en partes NaHCO₃ (1,69 g, 20,1 mmol) y (Boc)₂O (2,49 g, 11,4 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada a 0 °C y entonces se acidificó to pH = 4 mediante la adición de una solución 1 M de ácido cítrico ac., se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2S,3S)-3-(4-bromotiazol-2-il)-3-((2-(((R)-1-((S)-1-(*tert*-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)pirrolidin-2-il)metoxi)bencil)(metil)amino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (5,00 g, en bruto) como un aceite amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₃₃H₄₉BrN₄O₇S: 725,3; hallada 725,4.

Etapla 10. A una mezcla agitada de (S)-hexahidropiridazin-3-carboxilato bis(2,2,2-trifluoroacetato) de metilo (8,10 g, 21,8 mmol), DIEA (18,8 g, 145 mmol), y ácido (2S,3S)-3-

(4-bromotiazol-2-il)-3-((2-(((*R*)-1-((*S*)-1-(*tert*-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)pirrolidin-2-il)metoxi)bencil)(metil)amino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (5,30 g, en bruto) en DMF (53 mL) se le agregó HATU (3,06 g, 8,05 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl sat. ac., se extrajo con DCM (100 mL), se trató con salmuera (3 x 100 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar (*S*)-1-((2*S*,3*S*)-3-(4-bromotiazol-2-il)-3-((2-(((*R*)-1-((*S*)-1-(*tert*-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)pirrolidin-2-il)metoxi)bencil)(metil)amino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (3,50 g, 60 % de rendimiento en 2 etapas) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₃₉H₅₉BrN₆O₈S: 851,3; hallada 851,3.

Etapla 11. A una solución agitada de (*S*)-1-((2*S*,3*S*)-3-(4-bromotiazol-2-il)-3-((2-(((*R*)-1-((*S*)-1-(*tert*-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)pirrolidin-2-il)metoxi)bencil)(metil)amino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (1,30 g, 1,53 mmol) en DCM (13 mL) se le agregó TFA (13 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción entonces se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-((*R*)-2-((2-(((1*S*,2*S*)-2-amino-1-(4-bromotiazol-2-il)-3-((*S*)-3-(metoxycarbonil)tetrahidropiridazin-1(2*H*)-il)-3-oxopropil)(metil)amino)metil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutanoico (2,00 g, en bruto, sal TFA) como un sólido amarillo. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculada para C₃₀H₄₃BrN₆O₆S: 695,2; hallada 695,2.

Etapla 12. A una mezcla agitada de sal de ácido trifluoroacético del ácido (*S*)-2-((*R*)-2-((2-(((1*S*,2*S*)-2-amino-1-(4-bromotiazol-2-il)-3-((*S*)-3-(metoxycarbonil)tetrahidropiridazin-1(2*H*)-il)-3-oxopropil)(metil)amino)metil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutanoico (2,80 g, en bruto) y DIEA (18,3 g, 142 mmol) en DMF (280 mL) se le agregó HATU (2,70 g, 7,10 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl sat. ac., se extrajo con EtOAc (100 mL), se trató con salmuera (3 x 100 mL), se secó sobre en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, y se purificó mediante TLC preparativa de fase normal para proporcionar (*S*)-1-((5*S*,8*S*,9*S*,17*aR*)-9-(4-bromotiazol-2-il)-5-isopropil-10-metil-6-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,17,17*a*-decahidro-1*H*,5*H*-benzo[*l*]pirrolo[2,1-

c][1]oxa[4,7,10]triazaciclodecín-8-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (800 mg, 55 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para $C_{30}H_{41}BrN_6O_5S$: 677,2; hallada 677,1.

Etapa 13. A una solución agitada de (S)-3-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (565 mg, 0,916 mmol) y (S)-1-((5*S*,8*S*,9*S*,17*aR*)-9-(4-bromotiazol-2-il)-5-isopropil-10-metil-6-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,17,17*a*-decahidro-1*H*,5*H*-benzo[*l*]pirrolo[2,1-c][1]oxa[4,7,10]triazaciclodecín-8-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (218 mg, 0,364 mmol) en 1,4-dioxano (5,6 mL) y H_2O (1,1 mL) se le agregaron K_2CO_3 (316 mg, 2,29 mmol) y $Pd(dtbpf)Cl_2$ (119 mg, 0,183 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 70 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante TLC preparativa de fase normal para proporcionar (S)-1-((5*S*,8*S*,9*S*,17*aR*)-9-(4-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-il)-5-isopropil-10-metil-6-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,17,17*a*-decahidro-1*H*,5*H*-benzo[*l*]pirrolo[2,1-c][1]oxa[4,7,10]triazaciclodecín-8-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (560 mg, 51 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z : [M + H] calculada para $C_{60}H_{82}N_{10}O_7S$: 1087,6 hallada 1087,5.

Etapa 14. A una solución agitada de (S)-1-((5*S*,8*S*,9*S*,17*aR*)-9-(4-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-il)-5-isopropil-10-metil-6-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,17,17*a*-decahidro-1*H*,5*H*-benzo[*l*]pirrolo[2,1-c][1]oxa[4,7,10]triazaciclodecín-8-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (560 mg, 0,515 mmol) en THF (5,6 mL) y H_2O (1,1 mL) se le agregó $LiOH \cdot H_2O$ (43 mg, 1,03 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada 0 °C, i entonces se acidificó to pH 5 mediante la adición de un solución 1 M de ácido cítrico ac., se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-1-((5*S*,8*S*,9*S*,17*aR*)-9-(4-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-il)-5-isopropil-10-metil-6-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,17,17*a*-decahidro-1*H*,5*H*-benzo[*l*]pirrolo[2,1-c][1]oxa[4,7,10]triazaciclodecín-8-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (540 mg, en bruto) como un sólido amarillo. Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación

adicional. LCMS (ESI) m/z : $[M + H]$ calculada para $C_{59}H_{80}N_{10}O_7S$: 1073,6; hallada 1073,6.

Etapla 15. A una mezcla agitada de ácido (S)-1-((5S,8S,9S,17aR)-9-(4-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)-5-isopropil-10-metil-6-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,17,17a-decahidro-1H,5H-benzo[*l*]pirrolo[2,1-*c*][1]oxa[4,7,10]triazaciclodecino-8-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (540 mg, 0,503 mmol), DIEA (2,60 g, 20,1 mmol) y HOBT (136 mg, 1,01 mmol) en DCM (54 mL) se le agregó EDCI (2,89 g, 15,1 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción entonces se concentró a presión reducida y el material resultante se disolvió en EtOAc (20 mL) y se trató con NH_4Cl ac. sat. (3 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante TLC preparativa en fase normal y posteriormente se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar (3⁵S,3⁸S,3⁹S,3^{17a}R,5³S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-3⁵-isopropil-3¹⁰,9,9-trimetil-3²,3³,3⁶,3⁷,3⁸,3⁹,3¹⁰,3¹¹,3¹⁷,3^{17a},5¹,5²,5³,5⁴,5⁵,5⁶-hexadecahidro-1¹H,3¹H,3⁵H-7-oxa-3(9,8)-benzo[*l*]pirrolo[2,1-*c*][1]oxa[4,7,10]triazaciclodecino-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-5(1,3)-piridazinaciclodecafan-3⁶,4,6-triona (100 mg, 18 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z : $[M + H]$ calculado para $C_{59}H_{78}N_{10}O_6S$: 1055,6; hallada 1055,5, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,48 (br s, 1H), 5,02 (br s, 1H), 4,31 – 4,08 (m, 7H), 3,92 – 3,60 (m, 3H), 3,22 (s, 6H), 3,12 – 2,91 (m, 4H), 2,81 – 2,61 (m, 6H), 2,41 (br s, 1H), 2,21 (h, J = 6,6 Hz, 2H), 2,09 – 1,95 (m, 1H), 1,94 – 1,61 (m, 7H), 1,60 – 1,40 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,06 – 0,66 (m, 9H), 0,44 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 0,34 (br s, 4H).

Tabla 2: compuestos ilustrativos preparados mediante los métodos de la presente invención

Ej. N.º	MS hallada	Ej. N.º	MS hallada	Ej. N.º	MS hallada
A1	980,6	A100	877,6	A196	1072,5
A2	980,5	A101	1000,6	A197	1029,8
A3	986,6	A102	1097,6	A198	1110,8
A7	1001,6	A103	976,7	A199	1110,8
A8	980,8	A104	953,6	A200	1056,8

Ej. N.º	MS hallada	Ej. N.º	MS hallada	Ej. N.º	MS hallada
A9	959,8	A105	952,6	A201	1069,6
A10	919,6	A106	891,6	A202	1029,7
A11	931,6	A107	967,5	A203	1027,6
A12	876,5	A108	967,5	A204	1082,5
A13	966,6	A109	905,6	A205	1028,6
A14	959,7	A110	851,5	A206	1072,7
A15	966,6	A111	889,7	A207	1056,6
A16	1055,5	A112	948,5	A208	1015,6
A17	979,6	A113	891,7	A209	987,6
A18	1007,5	A114	1016,6	A210	987,6
A19	1003,5	A115	1016,6	A211	1027,7
A20	1007,5	A116	983,7	A212	961,5
A21	849,6	A117	934,7	A213	961,6
A22	1023,6	A118	1029,7	A214	1084,7
A23	995,5	A119	1029,7	A215	1084,7
A24	987,5	A120	891,6	A216	987,7
A25	987,6	A121	977,7	A217	934,7
A26	990,7	A122	935,6	A218	934,6
A27	1000,6	A123	931,4	A219	948,5
A28	967,7	A124	1110,6	A220	1030,6
A29	967,7	A125	956,5	A221	1030,6
A30	967,6	A126	922	A222	1096,6
A31	987,6	A127	921,6	A223	1042,7
A32	1069,7	A128	922,5	A224	1042,7
A33	993,6	A129	976,5	A225	1058,6
A34	928,5	A130	976,5	A226	987,4
A35	876,8	A131	948,4	A227	1096,8
A36	1009,6	A132	835,4	A228	1042,6
A37	941,6	A133	875,8	A229	1042,7
A38	1009,7	A134	892,5	A230	1058,6
A39	797,4	A135	849,8	A231	987,5

Ej. N.º	MS hallada	Ej. N.º	MS hallada	Ej. N.º	MS hallada
A40	903,6	A136	918,6	A232	1124,8
A41	876,7	A137	892,3	A233	1124,7
A42	855,7	A138	860,5	A234	1124,7
A43	943,6	A139	904,5	A235	1124,6
A44	993,7	A140	876,2	A236	1086,5
A45	980,7	A141	920,9	A237	975,5
A46	979,6	A142	812,7	A238	1015,6
A47	995,7	A143	921,8	A239	1015,6
A48	957,5	A144	921,8	A240	1096,6
A49	958,5	A145	878,8	A241	1096,7
A50	891,7	A146	892,8	A242	1070,6
A51	891,7	A148	1002,5	A243	1070,5
A52	749,6	A149	878	A244	1086,8
A53	921,8	A150	860,5	A245	1015,6
A54	1097,7	A151	861,4	A246	1070,7
A55	907,7	A152	878,7	A247	1070,6
A56	904,6	A153	861,3	A248	1015,5
A57	905,6	A154	874,3	A249	1044,5
A58	919,4	A155	862,5	A250	1058,6
A59	1111,6	A156	820,4	A251	1058,6
A60	1097,6	A157	904,5	A252	1058,5
A61	1099,6	A158	904,3	A253	1072,6
A62	1071,6	A159	875,4	A254	1072,6
A63	1109,7	A160	778,4	A255	1072,5
A64	947,6	A161	781,3	A256	975,6
A65	919,5	A162	820,4	A257	987,6
A66	1097,7	A163	854,4	A258	1029,5
A67	461,4	A164	889,3	A259	1043,6
A68	870,4	A165	890,2	A260	1043,7
A69	1099,6	A166	781,3	A261	1044,5
A70	1085,5	A167	834,4	A262	1044,6

Ej. N.º	MS hallada	Ej. N.º	MS hallada	Ej. N.º	MS hallada
A71	1085,5	A168	876,4	A263	1058,5
A72	1085,5	A169	876,4	A264	1072,6
A73	1059,7	A170	835,3	A265	1003,5
A75	781,4	A171	832,3	A266	1073,8
A76	905,5	A172	862,4	A267	1074,8
A77	1099,6	A173	834,4	A268	1074,7
A78	1085,6	A174	860,3	A269	1099,8
A79	1087,6	A175	829,3	A270	1113,8
A80	1059,5	A176	775,4	A271	1000,6
A81	903,6	A177	775,4	A272	1052,6
A82	916,5	A178	832,5	A273	1000,7
A83	1097,6	A179	817,3	A274	1013,6
A84	1097,6	A180	819,4	A275	1052,7
A85	1043,5	A181	821,4	A276	1055,6
A86	1043,5	A182	1001,7	A277	1055,6
A87	907,5	A183	1015,7	A278	877,6
A88	792,4	A184	1015,6	A279	1052,8
A89	903,6	A185	1070,8	A280	1052,6
A90	862,4	A186	1032,8	A281	1081,6
A91	780,4	A187	961,7	A282	1081,6
A92	903,5	A188	1015,6	A283	1029,5
A93	1078,6	A189	947,7	A284	1001,6
A94	1007,4	A190	1015,5	A285	1002,8
A95	1055,5	A191	1016,6	A286	1018,6
A96	956,4	A192	1016,6	A287	960,6
A97	902,4	A193	1082,7	A288	947,6
A98	808,3	A194	1028,8	A289	976
A99	773,5	A195	1044,5	A290	975,3
				A291	1002,6

Instrumentación

La recopilación de datos de espectrometría de masas se realizó con un Shimadzu LCMS-

2020, un Agilent 1260LC-6120/6125MSD, un Shimadzu LCMS-2010EV o un Waters Acquity UPLC, con un detector QDa o SQ Detector 2. Las muestras se inyectaron en su fase líquida en una fase inversa C-18. Los compuestos se eluyeron de la columna usando un gradiente de acetonitrilo y se alimentaron en el analizador de masas. El análisis de datos inicial tuvo lugar con Agilent ChemStation, Shimadzu LabSolutions o Waters MassLynx. Se recogieron datos de NMR con un instrumento Bruker AVANCE III HD 400MHz, Bruker Ascend 500MHz o Varian 400MHz, y los datos sin procesar se analizaron con TopSpin o Mestrelab Mnova.

Ensayos biológicos

Alteración de la interacción del dominio de unión a B-Raf Ras (BRAF^{RBD}) con K-Ras por compuestos de la invención (también denominado ensayo FRET o ensayo MOA)

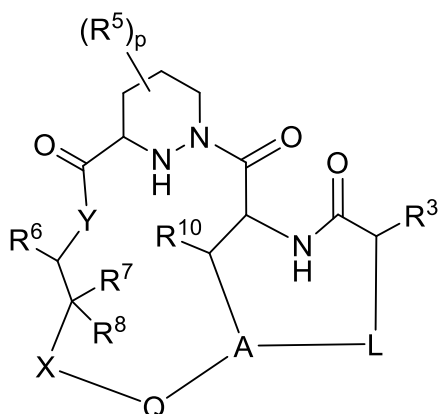
El objetivo de este ensayo bioquímico es medir la capacidad de los compuestos de prueba de facilitar la formación de complejo ternario entre una isoforma K-Ras cargada con nucleótido y ciclofinila A; el complejo ternario resultante altera la unión a una construcción de BRAF^{RBD}, que inhibe la señalización de K-Ras a través de un efector RAF. Los datos se informan como valores IC₅₀. Se pueden utilizar otras variantes de Ras.

En un amortiguador de ensayo que contiene 25 mM de HEPES pH 7,3, Tween20 al 0,002 %, BSA al 0,1 %, 100 mM de NaCl y 5 mM de MgCl₂, Ciclofilina A sin etiqueta, His6-K-Ras-GMPPNP y GST-BRAF^{RBD} se combinan en una placa de ensayo de 384 pocillos a concentraciones finales de 25 µM, 12,5 nM y 50 nM, respectivamente. El compuesto está presente en pocillos de placa como una serie de dilución de 10 puntos 3 veces que comienza a una concentración final de 30 µM. Después de la incubación a 25 °C durante 3 horas, una mezcla de Anti-His Eu-W1024 y anti-GST alofococianina se agrega luego a los pocillos de muestra de ensayo a concentraciones finales de 10 nM y 50 nM, respectivamente, y la reacción se incuba durante 1,5 horas adicionales. La señal TR-FRET se lee en un lector de microplacas (Ex 320 nm, Em 665/615 nm). Los compuestos que facilitan la alteración del complejo K-Ras:RAF se identifican como aquellos que provocan una reducción de la relación TR-FRET con respecto a los pocillos de control con DMSO.

Cada uno de los Ejemplos A1-A181 presentó una IC₅₀ de menos de 2 µM en al menos uno de los siguientes: K-Ras Q61H, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G12A, G13C, G13D y en estado natural; N-Ras Q61K, Q61R, Q61L, G12C y de tipo salvaje; y H-Ras G13R y WT.

Modalidades enumeradas

M1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptables de este, que tiene la estructura de Fórmula Ia-1:



Fórmula Ia-1

donde:

Q es un arileno bicíclico de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido, un heteroarileno bicíclico de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclileno bicíclico de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido, donde un primer anillo en Q está unido a X, y un segundo anillo en Q está unido a A;

X es un enlace; un alquileo C₁-C₃ de cadena lineal opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, -CN, -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃; -O-; -S(O)₀₋₂; *-CH₂-O-; *-CH₂-S(O)₀₋₂; *-O-CH₂-; o *-CH₂-S(O)₀₋₂-, donde "*" representa una parte de X unido a -C(R⁷)(R⁸)-;

Y es -O-, -NH- o -N(alquilo C₁-C₃)-;

A es alquileo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, o alquilenilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆ miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido;

R⁷ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido;

R⁸ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -O-(alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido), alquilo

C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o

R⁷ y R⁸ se toman juntos para formar =CH₂, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo saturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o

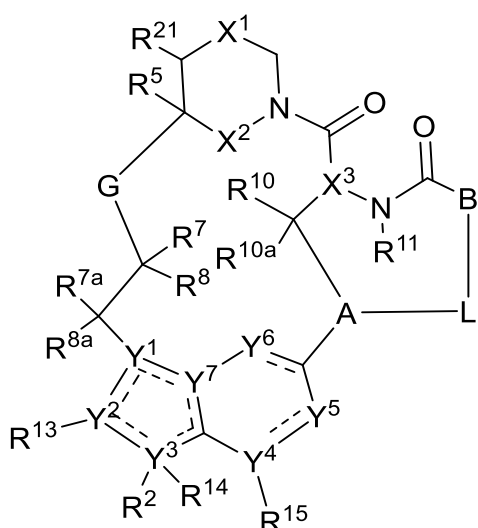
R⁸ se toma junto con un átomo de anillo en Q, el átomo de carbono al que está unido R⁷, y X para formar un heterociclilo saturado o insaturado de 4 a 9 miembros que está fusionado a Q;

R⁶ es hidrógeno o -CH₃;

cada R⁵ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido o haloalquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido; y

p es 0, 1, 2 o 3.

M2. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptables de este, que tiene la estructura de Fórmula IIa-2:



Fórmula IIa-2

donde las líneas de puntos representan cero, uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces no adyacentes;

A es alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido, heteroalqueno C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

B está ausente, es -CH(R⁹)-, >C=CR⁹R⁹ o >CR⁹R⁹ donde el carbono está unido al carbono

de carbonilo de $-N(R^{11})C(O)-$, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

G es alquileno C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenileno C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heteroalquileno C_1-C_4 opcionalmente sustituido, $-C(O)O-CH(R^6)-$ donde **C** está unido a $-C(R^7R^8)-$, $-C(O)NH-CH(R^6)-$ donde **C** está unido a $-C(R^7R^8)-$, heteroalquileno C_1-C_4 opcionalmente sustituido o heteroarileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;

X^1 es alquileno C_1-C_2 opcionalmente sustituido, NR, O, o $S(O)_q$;

X^2 es O o NH;

X^3 es N o CH;

q es 0, 1 o 2;

R es hidrógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_4 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, $C(O)R'$, $C(O)OR'$, $C(O)N(R')_2$, $S(O)R'$, $S(O)_2R'$, o $S(O)_2N(R')_2$;

cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

Y^1 es C, CH, o N;

Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^7 son, independientemente, C o N;

Y^5 es CH, CH_2 o N;

Y^6 es $C(O)$, CH, CH_2 o N;

R^{13} es ciano, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R^{13} y R^2 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 está ausente o es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; R^{14} está ausente, o R^2 y R^{14} se combinan con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R¹⁵ está ausente, es hidrógeno, halógeno, ciano o metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo o heteroaralquilo C₁-C₄, ciclopropilo o ciclobutilo;

R⁶ es hidrógeno o metilo; R⁷ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o

R⁶ y R⁷ se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, heteroaralquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R⁷ y R⁸ se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar C=CR⁷R⁸; C=N(OH), C=N(O-alquilo C₁-C₃), C=O, C=S, C=NH, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; R^{7a} y R^{8a} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o se combinan con el carbono al que están unidos para formar un carbonilo;

R⁷ es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, heteroaralquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o

R⁷ y R⁸ se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R⁹ es hidrógeno, F, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o

R⁹ y L se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo

de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R^9 es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; o

R^9 y $R^{9'}$ se combinan con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

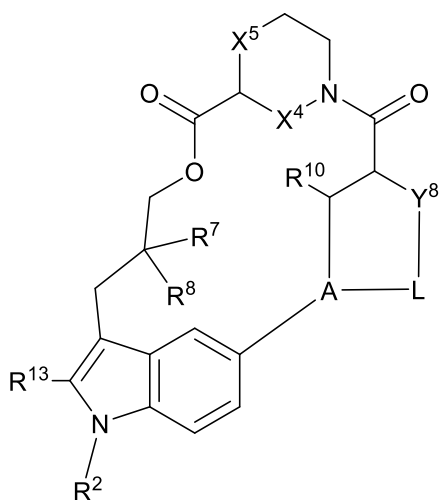
R^{10} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, heteroalquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido o alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido;

R^{10a} es hidrógeno o halógeno;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 sustituido opcionalmente; y

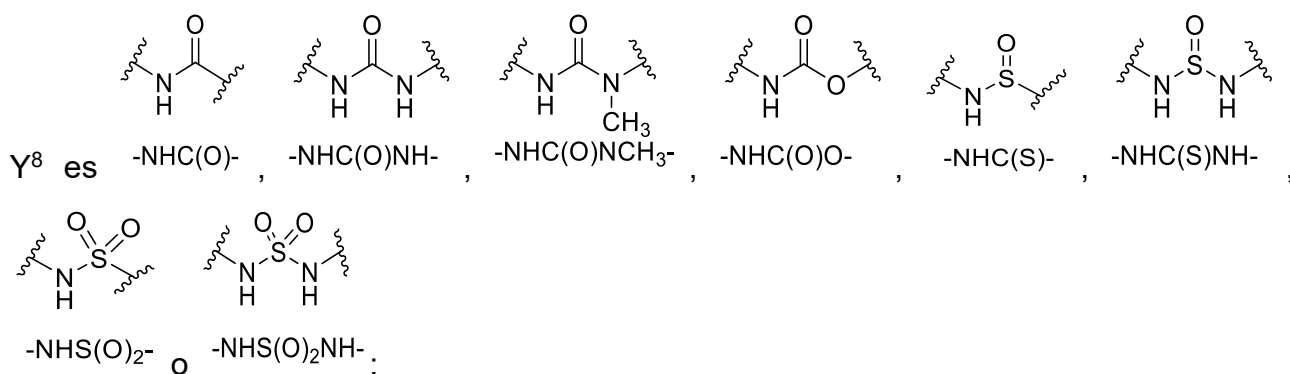
R^{21} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido;

M3. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptables de este, que tiene la estructura de Fórmula IIIa-2:



Fórmula IIIa-2

donde A es cicloalquilenos de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilenos de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquilenos C_2 - C_4 opcionalmente sustituido, heteroalquilenos C_1 - C_4 opcionalmente sustituido o alquilenos C_2 - C_4 opcionalmente sustituido;



L es un enlazador;

X^4 y X^5 son cada uno, independientemente, CH_2 , $CH(CH_3)$ o NH ;

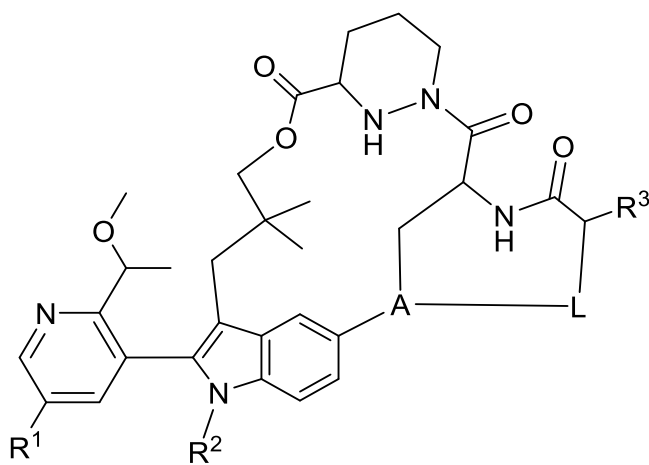
R^{13} es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalqueno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, alqueno C_2 - C_6 opcionalmente sustituido, alquino C_2 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de F o CH_3 , o R^7 y R^8 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 miembros.

M4. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptables de este, que tiene la estructura de Fórmula IVa-3:



Fórmula IVa-3

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

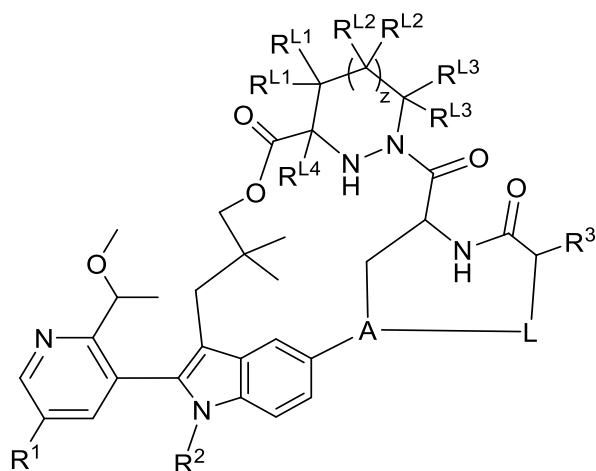
L es un enlazador;

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

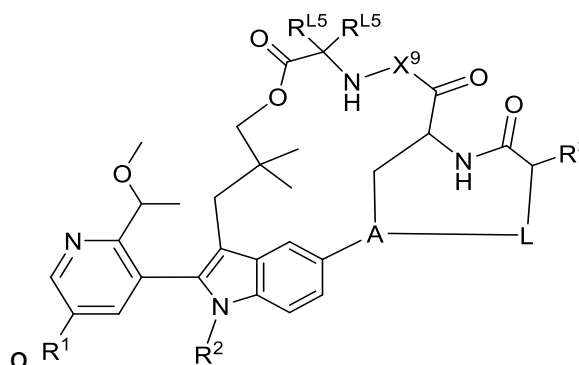
R^2 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y

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

M5. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptables de este, que tiene la estructura de Fórmula IVa-1 o la Fórmula IVb-1:



Fórmula IVa-1



Fórmula IVb-1

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

L es un enlazador;

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

R^2 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido;

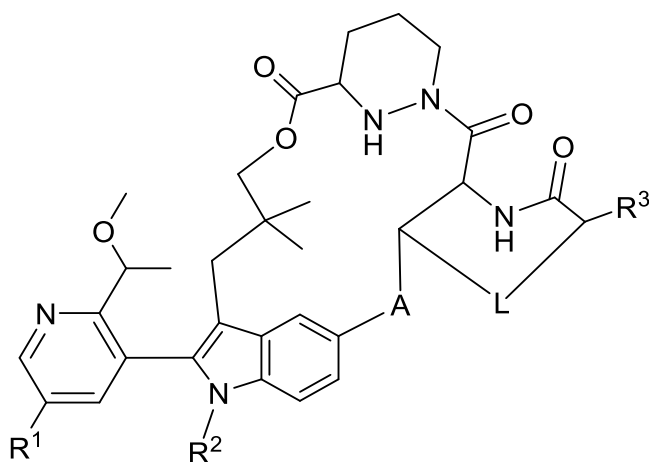
R^3 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido o heteroalquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido;

z es 0, 1 o 2;

X^9 es $-NR^{L6}$ -, $-C(O)$ - o $-S(O)_2$ -; y

cada R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} , R^{L4} , R^{L5} y R^{L6} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2 - C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2 - C_6 opcionalmente sustituido o heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; o dos cualesquiera de R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} , R^{L4} , R^{L5} y R^{L6} junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo intermedio para formar un cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 8 miembros.

M6. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptables de este, que tiene la estructura de Fórmula IVa-2:



Fórmula IVa-2

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

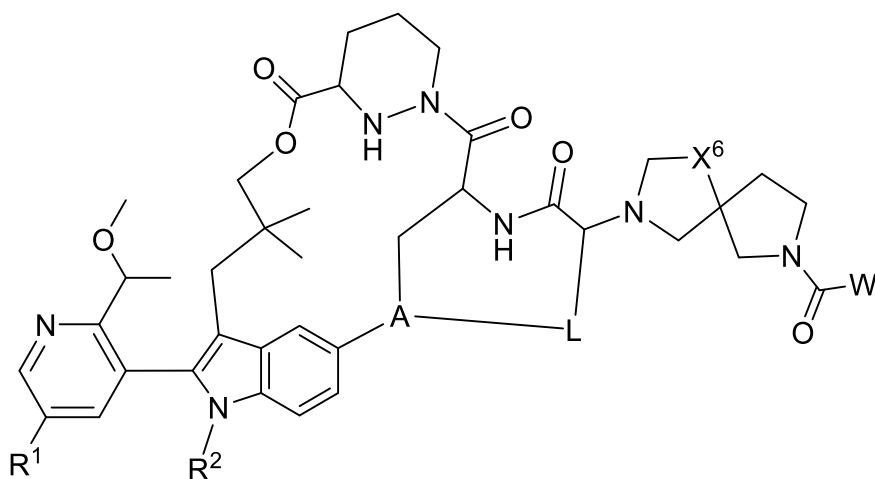
L es un enlazador;

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

R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido.

M7. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptables de este, que tiene la estructura de Fórmula VIa-2:



Fórmula VIa-2

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

L es un enlazador;

W es un grupo reticulante que comprende una aziridina, un epóxido, una carbodiimida, una oxazolina, una tiazolina, una cloroetil urea, una cloroetil tiourea, un carbamato de cloroetilo, un tiocarbamato de cloroetilo, una trifluorometilcetona, un ácido borónico, un éster borónico, un N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), un iso-EEDQ u otro derivado de EEDQ, un oxazolio o un glicil;

X^6 es CH_2 u O;

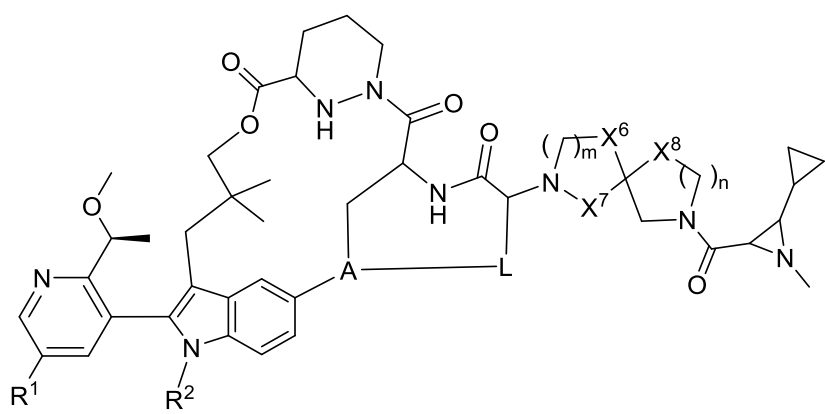
m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

R^1 es hidrógeno o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

R^2 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido.

M8. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptables de este, que tiene la estructura de Fórmula VIIa-2:



Fórmula VIIa-2

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

L es un enlazador;

cada uno de X^6 , X^7 y X^8 se selecciona independientemente de CH_2 , CHF, CF_2 , C=O, u O;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

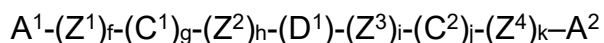
R^1 es hidrógeno, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

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

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

y donde cada hidrógeno está independientemente, opcionalmente, isotópicamente enriquecido con deuterio.

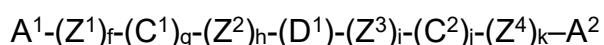
M9. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el enlazador tiene la estructura de la Fórmula XIII:



Fórmula XIII

donde A^1 es un enlace entre el enlazador y el resto del macrociclo; A^2 es un enlace entre A y el enlazador; cada uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 es independientemente alquileo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, heteroaralquileo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquilenilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido, O, NR^N o es un grupo reticulante que comprende una vinil cetona, una inona, una vinil sulfona, una carbodiimida, una oxazolina, una tiazolina, una cloroetil urea, una cloroetil tiourea, un carbamato de cloroetilo, un tiocarbamato de cloroetilo, una aziridina, una trifluorometilcetona, un ácido borónico, un éster borónico, un *N*-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), un iso-EEDQ u otro derivado de EEDQ, un epóxido, un oxazolio o un glicol; R^N es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; cada uno de C^1 y C^2 es independientemente carbonilo u O; cada uno de f, g, h, i, j, y k son independientemente 0 o 1; y D^1 es alquileo C_1-C_2 opcionalmente sustituido, alquilenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquilenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 8 miembros, cicloalquileo de 3 a 8 miembros, o heteroaralquileo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, o un enlace químico que une $A^1-(Z^1)_f-(C^1)_g-(Z^2)_h-$ a $-(Z^3)_i-(C^2)_j-(Z^4)_k-A^2$.

M10. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el enlazador tiene la estructura de la Fórmula XIII:



Fórmula XIII

donde A^1 es un enlace entre el enlazador y el resto del macrociclo; A^2 es un enlace entre A y el enlazador; cada uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 es independientemente alquileo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, heteroaralquileo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquilenilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, O, NR^N o es un grupo reticulante que comprende una vinil cetona, una inona, una vinil sulfona, una carbodiimida, una oxazolina, una tiazolina, una cloroetil urea, una cloroetil tiourea, un carbamato de cloroetilo, un tiocarbamato de cloroetilo, una aziridina, una trifluorometilcetona, un ácido borónico, un éster borónico, un *N*-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), un iso-

EEDQ u otro derivado de EEDQ, un epóxido, un oxazolio o un glicial; R^N es hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido o arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido; cada uno de C^1 y C^2 es independientemente carbonilo u O; cada uno de f, g, h, i, j, y k son independientemente 0 o 1; y D^1 es alquileo C_1 - C_2 opcionalmente sustituido, alquenileno C_2 - C_6 opcionalmente sustituido, alquinileno C_2 - C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 8 miembros, cicloalquileo de 3 a 8 miembros, o heteroalquileo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarileno de 5 a 10 miembros, o un enlace químico que une $A^1-(Z^1)_f-(C^1)_g-(Z^2)_h-$ a $-(Z^3)_i-(C^2)_j-(Z^4)_k-A^2$.

M11. El compuesto de la modalidad 9 o 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde f es 0.

M12. El compuesto de la modalidad 9 o 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde f es 1.

M13. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-12, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde g es 0.

M14. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-12, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde g es 1.

M15. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-14, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde h es 0.

M16. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-14, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde h es 1.

M17. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde i es 0.

M18. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde j es 1.

M19. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde k es 0.

M20. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde k es 1.

M21. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Z^1 es NR^N .

M22. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^N es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido.

M23. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-22, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, donde R^N es metilo.

M24. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-23, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde C^1 es carbonilo.

M25. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-24, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde D^1 es cicloalquileno de 3 a 8 miembros.

M26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 9-24, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde D^1 es alquileno C_1-C_2 opcionalmente sustituido, alquenileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido o heteroaralquileno C_1-C_3 opcionalmente sustituido.

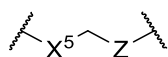
M27. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-24, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde D^1 es heterocicloalquileno de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

M28. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-27, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Z^4 es O.

M29. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-27, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Z^4 es alquileno C_1-C_3 opcionalmente sustituido.

M30. El compuesto de cualquiera de las modalidades 9-29, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Z^3 es alquileno C_1-C_3 opcionalmente sustituido.

M31. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el enlazador tiene la estructura de la Fórmula VIII:



Fórmula VIII

donde X^5 es O o CH_2 y está unido al anillo A; y

Z es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heteroalquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

M32. El compuesto de la modalidad 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde X^5 es O.

M33. El compuesto de la modalidad 31 o 32, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Z es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

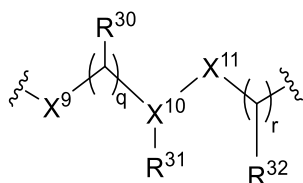
M34. El compuesto de la modalidad 31 o 32, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Z es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

M35. El compuesto de la modalidad 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Z es heterocicloalquileno de 5 miembros opcionalmente sustituido.

M36. El compuesto de la modalidad 35, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

donde el Z es pirrolidin-diilo opcionalmente sustituido.

M37. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el enlazador tiene la estructura de la Fórmula VIIIa:



Fórmula VIIIa

donde X^9 es NR, O o CH_2 y está unido al anillo A;

X^{10} es CH o N;

X^{11} es NR'', O, C(O), C(O)N(R''')₂ o CH_2 ;

R'' es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, C(O)R''', C(O)OR''', C(O)N(R''')₂, S(O)R''', S(O)₂R''' o S(O)₂N(R''')₂;

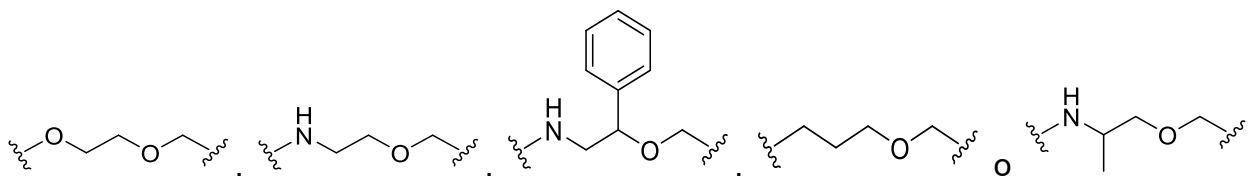
cada R''' es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R³⁰ y R³² son independientemente arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

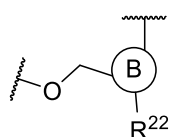
R³¹ es hidrógeno, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heteroalquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

q y r son independientemente 0, 1, 2 o 3.

M38. El compuesto de la modalidad 37, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el enlazador es:



M39. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el enlazador tiene la estructura de la Fórmula IX:

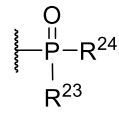
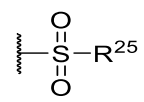


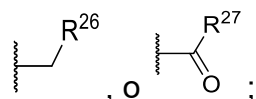
Fórmula IX

donde

B es un heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^{22} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros

opcionalmente sustituido o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, , ,



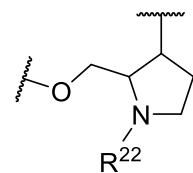
cada uno de R^{23} y R^{24} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente;

R^{25} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^{26} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido; y

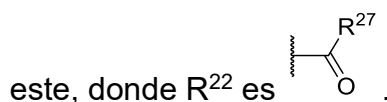
R^{27} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquenilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

M40. El compuesto de la modalidad 39, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el enlazador tiene la estructura de la Fórmula X:



Fórmula X

M41. El compuesto de la modalidad 39 o 40, o una sal farmacéuticamente aceptable de



M42. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R²⁷ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

M43. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R²⁷ es alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido.

M44. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R²⁷ es alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido.

M45. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R²⁷ es heteroarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

M46. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R²⁷ es heteroalquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido.

M47. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R²⁷ es heteroalquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido.

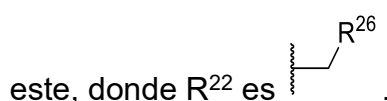
M48. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R²⁷ es cicloalquenilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido.

M49. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R²⁷ es hidrógeno.

M50. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R²⁷ es cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido.

M51. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R²⁷ es heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

M52. El compuesto de la modalidad 39 o 40, o una sal farmacéuticamente aceptable de



M53. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39, 40 y 52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R²⁶ es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

M54. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39, 40 y 52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R²⁶ es heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

M55. El compuesto de la modalidad 39 o 40, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R²² es heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido opcionalmente sustituido.

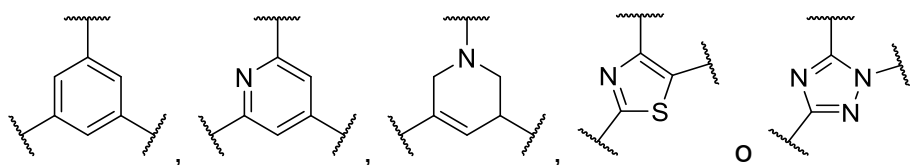
M56. El compuesto de la modalidad 39 o 40, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{22} es heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

M57. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 56, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

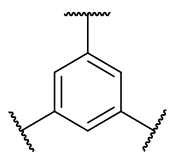
M58. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 56, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido.

M59. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 58, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

M60. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 59, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es:



M61. El compuesto de la modalidad 58, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es



M62. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la Tabla 1.

M63. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de cualquiera de las modalidades 1-62, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

M64. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de una cualquiera de las modalidades 1-62 o una composición farmacéutica de la modalidad 63.

M65. El método de la modalidad 64, donde el cáncer es cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico, o cáncer de endometrio.

M66. El método de la modalidad 64 o 65, donde el cáncer comprende una mutación de Ras.

M67. Un método de tratamiento de un trastorno relacionado con la proteína Ras en un sujeto que lo necesita, que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-62, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la modalidad 63.

M68. Un método para inhibir una proteína Ras en una célula, donde el método comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 62, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la modalidad 63.

M69. El método de la modalidad 67 o 68, donde la proteína Ras es K-Ras.

M70. El método de la modalidad 68 o 69, donde la célula es una célula cancerosa.

M71. El método de la modalidad 70, donde la célula cancerosa es una célula de cáncer pancreático, una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer de pulmón no microcítico, o una célula de cáncer de endometrio.

M72. El método de cualquiera de las modalidades 68-71, donde el método comprende además administrar una terapia contra el cáncer adicional.

M73. El método de la modalidad 72, donde la terapia anticancerosa adicional es un inhibidor de EGFR, un segundo inhibidor de Ras, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de Raf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de PTEN, un inhibidor de AKT, un inhibidor de mTORC1, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de la CDK4/6, un inhibidor de HER2 o una combinación de estos.

M74. El método de la modalidad 72 o 73, donde la terapia contra el cáncer adicional es un inhibidor de SHP2.