INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE RAS

Antecedentes

La gran mayoría de los fármacos de moléculas pequeñas actúan uniéndose a un sitio funcionalmente importante de una proteína diana, modulando así la actividad de dicha proteína. Por ejemplo, los fármacos para reducir el colesterol conocidos como estatinas se unen al sitio activo de la enzima HMG–CoA reductasa, impidiendo así que la enzima se acople a sus sustratos. El hecho de que se conozcan muchos pares de interacción entre fármacos y dianas puede haber inducido a algunos a creer que se podría descubrir un modulador de molécula pequeña para la mayoría de las proteínas, si no para todas, siempre que se dispusiera de una cantidad razonable de tiempo, esfuerzo y recursos. Esto está muy lejos de ser así. Según las estimaciones actuales, solo un 10 % de todas las proteínas humanas son susceptibles de ser tratadas con pequeñas moléculas. Bojadzic y Buchwald, Curr Top Med Chem 18: 674-699 (2019). El otro 90 % se considera actualmente refractario o resistente al tratamiento respecto al mencionado descubrimiento de fármacos de moléculas pequeñas. Dichas dianas se denominan comúnmente “no quimiomodulables”. Estas dianas no quimiomodulables incluyen una vasta y en gran medida inexplorada fuente de proteínas humanas de importancia clínica. Por lo tanto, existe un gran interés en descubrir nuevas modalidades moleculares capaces de modular la función de dichas dianas no quimiomodulables.

Se ha establecido ampliamente en publicaciones que las proteínas Ras (K–Ras, H–Ras y N–Ras) desempeñan un papel esencial en diversos cánceres humanos y, por lo tanto, son dianas apropiadas para la terapia contra el cáncer. De hecho, las mutaciones en las proteínas Ras representan aproximadamente el 30 % de todos los cánceres humanos en los Estados Unidos, muchos de los cuales son mortales. La desregulación de las proteínas Ras por mutaciones activadoras, sobreexpresión o activación secuencia arriba es común en los tumores humanos y las mutaciones activadoras de Ras se encuentran frecuentemente en el cáncer humano. Por ejemplo, las mutaciones activadoras en el codón 12 de las proteínas Ras funcionan inhibiendo las tasas de hidrólisis de GTP de proteínas tanto intrínsecas como dependientes de la proteína activadora de la GTPasa (GAP), lo que desvía significativamente la población de proteínas Ras mutadas hacia el estado “activado” (unido a GTP) (Ras(ON)), lo que da lugar a la señalización oncogénica de MAPK. En particular, la Ras muestra una afinidad picomolar por el GTP, lo que permite que la Ras se active incluso en presencia de bajas concentraciones de este nucleótido. Las mutaciones

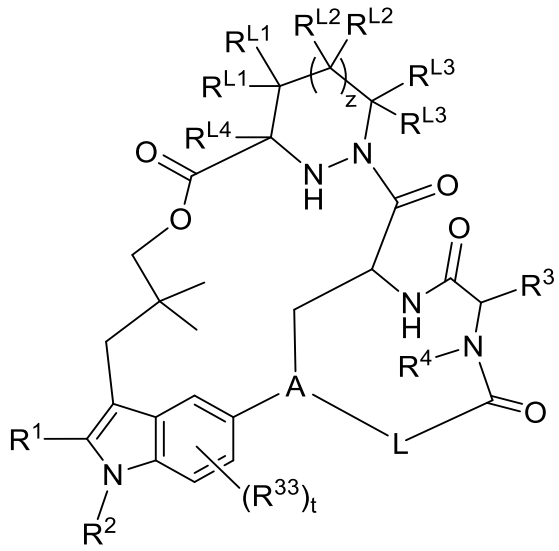
en los codones 13 (p. ej., G13C) y 61 (p. ej., Q61H o Q61K) de Ras también son responsables de la actividad oncogénica en algunos cánceres.

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

Compendio

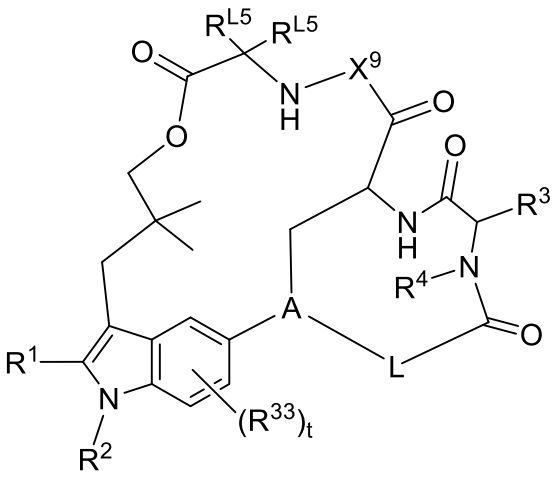
En el presente documento se proporcionan inhibidores de Ras. El abordaje descrito en este documento implica la formación de un complejo, o conjugado, de tres componentes de alta afinidad entre un ligando sintético y dos proteínas intracelulares que no interactúan en condiciones fisiológicas normales: la proteína de interés diana (p. ej., Ras) y una chaperona citosólica ampliamente expresada (proteína presentadora) en la célula (p. ej., ciclofilina A). Más específicamente, en algunas modalidades, los inhibidores de Ras descritos en este documento inducen un nuevo sitio de unión en Ras impulsando la formación de un complejo, o conjugado, triple de alta afinidad entre la proteína Ras y la chaperona citosólica ampliamente expresada, la ciclofilina A (CYPA). Sin remitirse a una teoría en particular, los inventores creen que una forma en que los compuestos de la invención y los complejos, o conjugados, que forman tienen un efecto inhibidor en la Ras es mediante la obstrucción estérica del sitio de interacción entre Ras y moléculas efectoras secuencia abajo, como RAF y PI3K, que son necesarias para propagar la señal oncogénica.

Así, en un aspecto, la divulgación presenta un compuesto que tiene la estructura de Fórmula Ia o Fórmula Ib:



Fórmula Ia

o



Fórmula Ib

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de estas, en donde

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

L es un enlazador;

R^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 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;

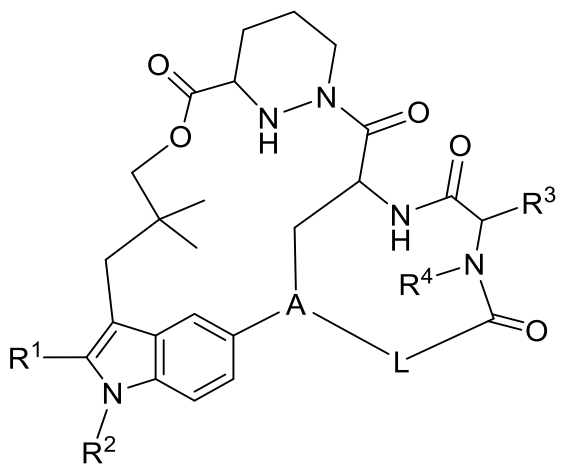
t es 0, 1, 2 o 3;

z es 0, 1 o 2;

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

cada uno de 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.

En algunas modalidades, la divulgación presenta un compuesto de Fórmula estructural Ia-2:



,

Fórmula Ia-2

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de esta, en donde

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

L es un enlazador;

R^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto seleccionado de las Tablas 1 y 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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.

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 administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Se proporciona además 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.

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

Definiciones y términos químicos

En esta solicitud, a menos que el contexto indique claramente algo diferente, (i) el término “un/a” significa “uno/a o más”; (ii) el término “o” se utiliza como “y/o” a menos que se indique explícitamente que se refiere a alternativas solamente o que las alternativas sean mutuamente excluyentes, aunque la divulgación respalda una definición que se refiere a alternativas solamente y a “y/o”; (iii) se entiende que los términos “que comprende” y “que incluye” abarcan los componentes o pasos detallados ya sea que se presenten solos o junto con uno o más componentes o pasos adicionales; y (iv) cuando se proporcionan intervalos, se incluyen los límites.

Como se utiliza en este documento, el término “aproximadamente” se usa para indicar que un valor incluye el error de desviación estándar para el dispositivo o método que se emplea para determinar el valor. En determinadas modalidades, el término “aproximadamente” se refiere a un intervalo de valores dentro del 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en cualquier dirección (mayor o menor) respecto a un valor establecido, a menos que se indique lo contrario o resulte evidente por el contexto (p. ej., si dicho número supera el 100 % de un valor posible).

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

Un "compuesto de la presente invención" y expresiones similares como se utilizan en este documento, ya sea que se indique explícitamente o no, se refiere a inhibidores de Ras descritos en este documento, incluidos compuestos de Fórmula I y subfórmula de esta, por ejemplo, un compuesto de la Tabla 1 o Tabla 2, así como sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables), solvatos, hidratos, estereoisómeros (incluidos atropisómeros) y tautómeros de estos.

El término “natural” se refiere a una entidad que tiene una estructura o actividad como se encuentra en la naturaleza en un estado o contexto “normal” (a diferencia de mutado, enfermo, alterado, etc.). Los expertos en la técnica comprenderán que suelen existir genes y polipéptidos naturales en múltiples formas diferentes (p. ej., alelos).

Los expertos en la técnica comprenderán que determinados compuestos descritos en este documento pueden existir en una o más formas isoméricas (p. ej., estereoisómeros, isómeros geométricos, atropisómeros, tautómeros) o isotópicas (p. ej., en las que uno o más átomos han sido sustituidos por un isótopo diferente del átomo, como hidrógeno sustituido por deuterio) diferentes. A menos que se indique lo contrario o quede claro por el

contexto, puede entenderse que una estructura representada representa cualquiera de estas formas isoméricas o isotópicas, individualmente o combinadas.

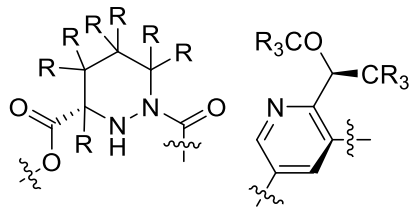
Los compuestos descritos en este documento pueden ser asimétricos (p. ej., tener uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, como los enantiómeros y diastereoisómeros, están incluidos a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente divulgación que contienen átomos de carbono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

En algunas modalidades, uno o más compuestos descritos en este documento pueden existir en diferentes formas tautoméricas. Como quedará claro por el contexto, a menos que se excluyan explícitamente, las referencias a dichos compuestos abarcan todas esas formas tautoméricas. En algunas modalidades, resultan formas tautoméricas del intercambio de un enlace simple con un doble enlace adyacente y la migración simultánea de un protón. En determinadas modalidades, una forma tautomérica puede ser un tautómero prototrópico, que es un estado de protonación isomérica que tiene la misma fórmula empírica y carga total que una forma de referencia. Ejemplos de elementos con formas tautoméricas prototrópicas son los pares cetona-enol, pares de ácido amídico-imídico, pares lactama-lactima, pares de ácido amídico-imídico, pares enamina-imina, y formas anulares en las que un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, como 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4–triazol, 1H- y 2H-isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. En algunas modalidades, las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estar bloqueadas estéricamente en una forma mediante una sustitución apropiada. En determinadas modalidades, las formas tautoméricas surgen de la interconversión de acetales.

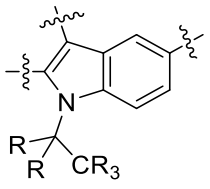
A menos que se indique lo contrario, se entiende que las estructuras representadas en este documento también incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Isótopos ilustrativos que pueden incorporarse a los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono,

nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, como ^{2}H, ^{3}H, ^{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 (p. ej., los marcados con ^{3}H y ^{14}C) pueden ser útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos o sustratos. Los isótopos tritio (es decir, ^{3}H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) pueden ser útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, con la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio (es decir, ^{2}H) se pueden obtener determinadas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., mayor semivida in vivo o requisitos de administración reducidos).En algunas modalidades, uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por ^{2}H o ^{3}H, o uno o más átomos de carbono se sustituyen por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C. Los isótopos emisores de positrones como ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C y ^{18}F son útiles en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores en el sustrato. Los expertos en la técnica conocen preparaciones de compuestos marcados isotópicamente. Por ejemplo, generalmente pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente mediante procedimientos análogos a los divulgados para compuestos de la presente invención descritos en este documento, al sustituir un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

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

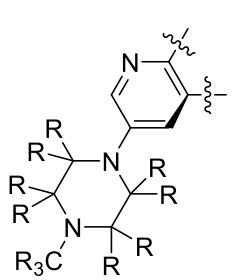


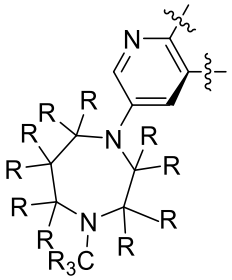
y

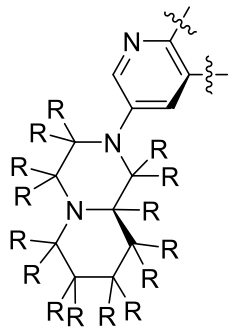
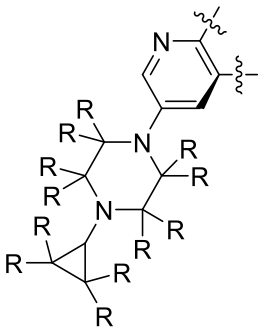
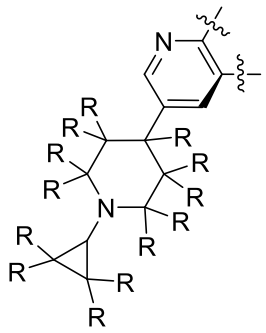
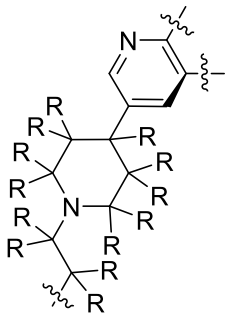
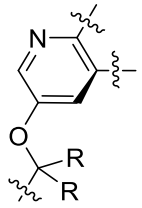


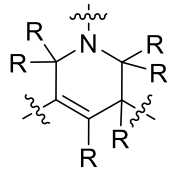
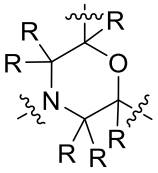
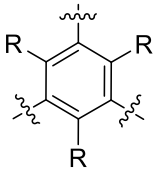
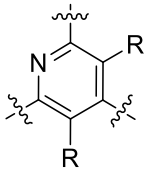
.

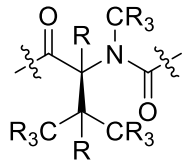
Ejemplos adicionales incluyen elementos como

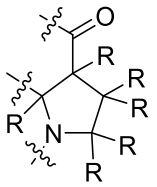


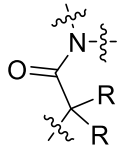
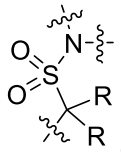






y

y deuteración de elementos de tipo R^1 similares, en donde la definición de R^1 se encuentra en este documento (p. ej., en compuestos de Fórmula Ia, Ib, Ia-1, Ia-2, IIa, IIb, IIa-1, IIa-2, IIIa, IIIb, IIIa-1, IIIa-2, Va, Vb, Va-1, Va-2, VIIa, VIIb, VIIa-1 o VIIa-2, y subfórmulas de estas). Además, también se prevé la deuteración de posiciones disponibles en cualquier elemento A de compuestos de las Fórmulas descritas en este documento, como

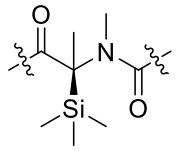



y

. Asimismo, la sustitución por deuterio también puede producirse en compuestos de la presente invención en la posición del enlazador, como


. Asimismo, la sustitución por deuterio también puede producirse en compuestos de la presente invención en la posición del enlazador, como


. Asimismo, la sustitución por deuterio también puede producirse en compuestos de la presente invención en la posición del enlazador, como


y

.

En una modalidad adicional, también se prevé la sustitución por sililación, como en el enlazador en el siguiente caso:


.

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

En diversas partes de la presente memoria descriptiva, se describen sustituyentes de compuestos de la presente divulgación en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la presente divulgación incluya todas las subcombinaciones individuales de los miembros de dichos grupos e intervalos. Por ejemplo, se pretende específicamente que el término “alquilo C_1-C_6” describa individualmente metilo, etilo, alquilo C_3, alquilo C_4, alquilo C_5 y alquilo C_6. Asimismo, cuando un compuesto incluye una pluralidad de posiciones en las que se describen sustituyentes en grupos o en intervalos, a menos que se indique lo contrario, se pretende que la presente divulgación cubra compuestos individuales y grupos de compuestos (p. ej., géneros y subgéneros) que contienen todas las subcombinaciones individuales de miembros en cada posición.

Se pretende que el término "X opcionalmente sustituido" (p. ej., "alquilo opcionalmente sustituido") sea equivalente a "X, en donde X está opcionalmente sustituido" (p. ej., "alquilo, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido"). No se pretende que signifique que la característica “X” (p. ej., alquilo) en sí sea opcional. Como se describe en este documento, determinados compuestos de interés pueden contener uno o más elementos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", precedido o no por el término "opcionalmente", significa que uno o más hidrógenos del elemento designado se encuentran remplazados por un sustituyente adecuado, p. ej., cualquiera de los sustituyentes o grupos descritos en este documento. A menos que se indique lo contrario, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura determinada 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 C_1-C_6-heteroarilo C_2-C_9 opcionalmente sustituido", la parte del alquilo, la parte del heteroarilo, o ambas, pueden estar opcionalmente sustituidas. Las combinaciones de sustituyentes previstas en la presente divulgación son preferentemente aquellas que dan lugar a la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en este documento, se refiere a compuestos que no se

alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, en determinadas modalidades, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en este documento.

Sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" pueden ser, independientemente, deuterio; halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^o$; $-(CH_2)_{0-4}OR^o$; $-O(CH_2)_{0-4}R^o$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede ser sustituido por R^o; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede ser sustituido por R^o; -CH=CHPh, que puede ser sustituido por R^o; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-piridilo que puede ser sustituido por R^o; heterocicloalquilo saturado o insaturado de 4-8 miembros (p. ej., piridilo) que puede ser sustituido por R^o; cicloalquilo saturado o insaturado de 3-8 miembros (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo); $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)C(S)NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$; $-C(O)R^o$, $-C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}$-C(O)-$N(R^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}$-C(O)-$N(R^o)$-$S(O)_2$-R^o; $-C(NCN)NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^o$; $-SC(S)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$; $-C(S)NR^o_2$; $-C(S)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$; $-C(O)N(OR^o)R^o$; $-C(O)C(O)R^o$; $-C(O)CH_2C(O)R^o$; $-C(NOR^o)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^o$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$; $-S(O)_2NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$; $-N(R^o)S(O)_2NR^o_2$; $-N(R^o)S(O)_2R^o$; $-N(OR^o)R^o$; $-C(NOR^o)NR^o_2$; $-C(NH)NR^o_2$; $-P(O)_2R^o$; $-P(O)R^o_2$; $-P(O)(OR^o)_2$; $-OP(O)R^o_2$; $-OP(O)(OR^o)_2$; $-OP(O)(OR^o)R^o$, $-SiR^o_3$; -(alquileno C_{1-4} lineal o ramificado)O-$N(R^o)_2$; o -(alquileno C_{1-4} lineal o ramificado)C(O)O-$N(R^o)_2$, en donde cada R^o puede ser sustituido según se define a continuación y es independientemente hidrógeno, $-C_{1-6}$ alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$-(anillo de heteroarilo de 5-6 miembros), cicloalquilo saturado o insaturado de 3-8 miembros (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo) o un anillo de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre o, sin perjuicio de la definición anterior, dos apariciones independientes de R^o, en conjunto con sus átomos intermedios, forman un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden ser sustituidos según lo definido a continuación.

Sustituyentes monovalentes adecuados en R^o (o el anillo formado al tomar dos apariciones independientes de R^o en conjunto con sus átomos intermedios), pueden ser,

independientemente, halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(haloR^\bullet)$, -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, -(alquileno C_{1-4} lineal o ramificado)$C(O)OR^\bullet$ o $-SSR^\bullet$ en donde cada $R^\bullet$ no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de Rº incluyen =O y =S.

Sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona entre hidrógeno, C_{1-6} alifático que puede estar sustituido según se define a continuación, o un anillo de 5-6 miembros no sustituido, saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinales de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona entre hidrógeno, C_{1-6} alifático que puede estar sustituido según se define a continuación, o un anillo de 5-6 miembros no sustituido, saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, -OH, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ o $-NO_2$, en donde cada $R^\bullet$ no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ o $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en donde cada $R^\dagger$ es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático que puede estar sustituido según se define a continuación, -OPh no sustituido o un anillo de 3-6 miembros no sustituido, saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados

independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre o, sin perjuicio de la definición anterior, dos apariciones independientes de $R^{\dagger}$, en conjunto con sus átomos intermedios, forman un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros no sustituido, saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Sustituyentes adecuados en un grupo alifático de $R^{\dagger}$ son independientemente halógeno, -$R^{\bullet}$, -(halo$R^{\bullet}$), -OH, -O$R^{\bullet}$, -O(halo$R^{\bullet}$), -CN, -C(O)OH, -C(O)O$R^{\bullet}$, -NH_2, -N$HR^{\bullet}$, -N$R^{\bullet}_2$ o -NO_2, en donde cada $R^{\bullet}$ no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4}alifático, -CH_2Ph, -O$(CH_2)_{0-1}$Ph o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de $R^{\dagger}$ incluyen =O y =S.

El término “acetilo”, como se usa en este documento, se refiere al grupo -C(O)CH_3.

El término "alcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo -O-C_1-C_{20}, en donde el grupo alcoxi está unido al resto del compuesto a través de un átomo de oxígeno.

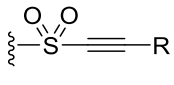
El término "alquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 20 (p. ej., de 1 a 10 o de 1 a 6) carbonos. En algunas modalidades, un grupo alquilo no es ramificado (es decir, es lineal); en algunas modalidades, un grupo alquilo es ramificado. Ejemplos de grupos alquilo son, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*- butilo y *tert*-butilo y neopentilo.

El término "alquileno", como se usa en este documento, representa un grupo hidrocarburo divalente saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, y ejemplos son metileno, etileno, isopropileno y similares. El término “alquileno C_x-C_y” representa grupos alquileno que tienen entre x e y carbonos. Valores ilustrativos para x son 1, 2, 3, 4, 5 y 6 y valores ilustrativos para y son 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 (p. ej., alquileno 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 alquileno puede estar además sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes según se define en este documento.

El término "alquenilo", como se usa en este documento, representa grupos monovalentes de cadena lineal o ramificada de, a menos que se especifique lo contrario, 2 a 20 carbonos (p. ej., de 2 a 6 o de 2 a 10 carbonos) que contienen uno o más dobles enlaces carbono-

carbono y algunos ejemplos son 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 este documento, representa grupos divalentes de cadena lineal o ramificada de, a menos que se especifique lo contrario, 2 a 20 carbonos (p. ej., 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 este documento, representa grupos monovalentes de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono (p. ej., de 2 a 4, de 2 a 6 o de 2 a 10 carbonos) que contienen un triple enlace carbono-carbono y algunos ejemplos son etinilo y 1-propinilo.

El término "alquinilsulfona", como se usa en este documento, representa un grupo que comprende la estructura  , en donde R es cualquier sustituyente químicamente factible descrito en este documento.

El término "amino", como se usa en este documento, representa $-N(R^{\dagger})_2$, p. ej., $-NH_2$ y $-N(CH_3)_2$.

El término "aminoalquilo", como se usa en este documento, representa un resto alquílico sustituido en uno o más átomos de carbono por uno o más restos amínicos.

El término "aminoácido", como se describe en este documento, se refiere a una molécula que tiene una cadena lateral, un grupo amino y un grupo ácido (p. ej., $-CO_2H$ o $-SO_3H$), en donde el aminoácido se une al grupo molecular precursor mediante la cadena lateral, el grupo amino o el grupo ácido (p. ej., la cadena lateral). Como se usa en este documento, el término "aminoácido", en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto o sustancia que se pueda incorporar a una cadena de polipéptidos, p. ej., mediante la formación de uno o más enlaces peptídicos. En algunas modalidades, un aminoácido tiene la estructura general H_2N-C(H)(R)-COOH. En algunas modalidades, un aminoácido es un aminoácido natural. En algunas 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 común” se refiere a cualquiera de los veinte L-aminoácidos comunes que se encuentran habitualmente en los péptidos naturales. Aminoácidos ilustrativos incluyen alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, hidroxilnorvalina 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 este documento, representa un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o multicíclico monovalente formado por átomos de carbono, en donde

el anillo unido al grupo pendiente es aromático. Ejemplos de grupos arilo son fenilo, naftilo, fenantrenilo y antracenilo. Un anillo de arilo puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo del anillo de carbono que dé lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido a menos que se especifique lo contrario.

El término "C_0", como se usa en este documento, representa un enlace. Por ejemplo, parte del término -N(C(O)-(alquileno C_0-C_5-H)- incluye -N(C(O)-(alquileno C_0-H)-, que también está representada por -N(C(O)-H)-.

Los términos "carbocíclico" y "carbociclilo", como se usan en este documento, se refieren a una estructura de anillos C_3-C_{12} monocíclica, bicíclica o tricíclica monovalente, opcionalmente sustituida, que puede estar unida con puente, fusionada o ser espirocíclica, en la que todos los anillos están formado por átomos de carbono y al menos un anillo es no aromático. Las estructuras carbocíclicas incluyen grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. 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 pendiente en cualquier átomo del anillo que dé lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido a menos que se especifique lo contrario.

El término "carbonilo", como se usa en este documento, representa un grupo C(O), que también puede representarse como C=O.

El término "carboxilo", como se usa en este documento, significa -CO_2H, (C=O)(OH), COOH o C(O)OH o los homólogos desprotonados.

El término "ciano", como se usa en este documento, representa un grupo -CN.

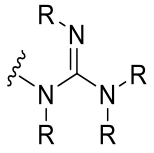
El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, representa un grupo hidrocarburo cíclico, saturado, monovalente, que puede estar unido con puente, fusionado o ser espirocíclico, que tiene de tres a ocho carbonos en el anillo, a menos que se especifique lo contrario, y algunos ejemplos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y cicloheptilo.

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

El término "diastereoisómero", como se usa en este documento, significa estereoisómeros

que no son imágenes especulares entre sí y no son superponibles entre sí.

El término "enantiómero", como se usa en este documento, significa cada forma con actividad óptica individual de un compuesto de la invención, que tiene una pureza óptica o un exceso enantiomérico (según se determina mediante métodos habituales en la técnica) de al menos 80 % (es decir, 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:  , en donde cada R es, independientemente, cualquier sustituyente químicamente factible descrito en este documento.

El término "guanidoalquil alquilo", como se usa en este documento, representa un resto alquílico sustituido en uno o más átomos de carbono por uno o más restos de guanidinilo.

El término "haloacetilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo acetilo en donde al menos uno de los hidrógenos ha sido sustituido por un halógeno.

El término "haloalquilo", como se usa en este documento, representa un resto alquílico sustituido en uno o más átomos de carbono por uno o más de los mismos de diferentes restos de halógeno.

El término "halógeno", como se usa en este documento, representa un halógeno seleccionado entre bromo, cloro, yodo o flúor.

El término "heteroalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo "alquilo", como se define en este documento, en el que al menos un átomo de carbono ha sido sustituido por un heteroátomo (p. ej., un átomo de O, N o S). El heteroátomo puede aparecer en el medio o al final del radical.

El término "heteroarilo", como se usa en este documento, representa una estructura de anillos monocíclica o policíclica monovalente que contiene al menos un anillo completamente aromático: es decir, contienen 4 *n* + 2 electrones pi dentro del sistema de anillos monocíclico o policíclico y contiene al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre N, O o S en ese anillo aromático. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo no sustituidos son de 1 a 12 (p. ej., de 1 a 11, de 1 a 10, de 1 a 9, de 2 a 12, de 2 a 11, de 2 a 10 o de 2 a 9) carbonos. El término "heteroarilo" incluye grupos bicíclicos, tricíclicos y tetraciclicos en los que cualquiera de los anillos heteroaromáticos anteriores está fusionado con uno o más anillos de arilo o carbocíclicos, p. ej., un anillo de fenilo o un anillo de ciclohexano. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirazolilo,

benzooxazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo y 4-azaindolilo. Un anillo de heteroarilo puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier átomo del anillo que dé lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido a menos que se especifique lo contrario. En algunas modalidades, el heteroarilo está sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en este documento, representa un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o policíclico monovalente, que puede estar unido con puente, fusionado o ser espirocíclico, en donde al menos un anillo es no aromático y en 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 dobles enlaces y los anillos de 6 y 7 miembros tienen de cero a tres dobles enlaces. Algunos ejemplos de grupos heterocicloalquilo no sustituidos son de 1 a 12 (p. ej., de 1 a 11, de 1 a 10, de 1 a 9, de 2 a 12, de 2 a 11, de 2 a 10 o de 2 a 9) carbonos. El término "heterocicloalquilo" también representa un compuesto heterocíclico que tiene una estructura multicíclica con puente en la que uno o más carbonos o heteroátomos se unen mediante puente a dos miembros no adyacentes de un anillo monocíclico, p. ej., un grupo quinuclidinilo. El término "heterocicloalquilo" incluye grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado a uno o más anillos aromáticos, carbocíclicos, heteroaromáticos o heterocíclicos, p. ej., un anillo de arilo, un anillo de ciclohexano, un anillo de ciclohexeno, un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclopenteno, un anillo de piridina o un anillo de pirrolidina. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo son pirrolidinilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, decahidroquinolinilo, dihidropirrolopiridina y decahidronaftiridinilo. Un anillo de heterocicloalquilo puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier átomo del anillo que dé lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido a menos que se especifique lo contrario.

El término "hidroxi", como se usa en este documento, representa un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo", como se usa en este documento, representa un resto alquílico sustituido en uno o más átomos de carbono por uno o más restos -OH.

El término "isómero", como se usa en este documento, significa cualquier tautómero, estereoisómero, atropisómero, enantiómero o diastereoisómero de cualquier compuesto de la invención. Se reconoce que los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales o dobles enlaces y, por lo tanto, existir como estereoisómeros, como

isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos E/Z) o diastereoisómeros (p. ej., enantiómeros (es decir, (+) o (-)) o isómeros cis/trans). De acuerdo con la invención, las estructuras químicas representadas en este documento y, por lo tanto, los compuestos de la invención, abarcan todos los estereoisómeros correspondientes, es decir, tanto la forma estereoméricamente pura (p. ej., geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoisoméricamente pura) como mezclas enantioméricas y estereoisoméricas, p. ej., racematos. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas de compuestos de la invención normalmente pueden resolverse en los enantiómeros o estereoisómeros que los componen mediante métodos muy conocidos, como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Los enantiómeros y estereoisómeros también se pueden obtener a partir de intermediarios, reactivos y catalizadores estereomérica o enantioméricamente puros mediante métodos de síntesis asimétrica muy conocidos.

Como se usa en este documento, el término "enlazador" se refiere a una porción orgánica divalente que conecta una porción (p. ej., una porción de un macrociclo) a una segunda porción (p. ej., una segunda porción del mismo macrociclo). En algunas modalidades, el enlazador da lugar a un compuesto capaz de lograr una IC50 de 2 μM o menos en el protocolo de ensayo de inactivación de Ras-RAF proporcionado en los Ejemplos más adelante y proporcionado a continuación:

El objetivo de este ensayo bioquímico es medir la capacidad de los compuestos de prueba para facilitar la formación de complejos ternarios entre una isoforma de Ras que contiene nucleótidos y ciclofilina A; el complejo ternario resultante inactiva la unión a un constructo de $BRAF^{RBD}$, inhibiendo la señalización de Ras a través de un efector de RAF.

En tampón de ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,3, Tween20 al 0,002 %, BSA al 0,1 %, NaCl 100 mM y $MgCl_2$ 5 mM se combina ciclofilina A sin marcadores, His6-K-Ras-GMPPNP (u otra variante de Ras) y GST-$BRAF^{RBD}$ en una placa de ensayo de 384 pocillos con concentraciones finales de 25 μM, 12,5 nM y 50 nM, respectivamente. El compuesto está presente en los pocillos de la placa como una dilución en serie 1:3 de 10 puntos que comienza con una concentración final de 30 μM. Después de la incubación a 25˚C durante 3 horas, se añade una mezcla de Eu-W1024 Anti-His y aloficocianina anti-GST a los pocillos de muestra del ensayo con concentraciones finales de 10 nM y 50 nM, respectivamente, y se incuba la reacción 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 inactivación

de un complejo Ras:RAF se identifican como aquellos que provocan una disminución en la relación TR-FRET respecto a los pocillos de control de DMSO.

Este ensayo también puede usarse para evaluar la selectividad. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención es selectivo para una o más mutaciones de Ras particulares (p. ej., K-Ras Q61H) respecto a otras mutaciones de Ras o Ras naturales en comparación con lo que se conoce en la técnica.

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

Como se usa en este documento, una “porción orgánica monovalente” tiene menos de 500 kDa. En algunas modalidades, una “porción orgánica monovalente” tiene menos de 400 kDa. En algunas modalidades, una “porción orgánica monovalente” tiene menos de 300 kDa. En algunas modalidades, una “porción orgánica monovalente” tiene menos de 200 kDa. En algunas modalidades, una “porción orgánica monovalente” tiene menos de 100 kDa. En algunas modalidades, una “porción orgánica monovalente” tiene menos de 50 kDa. En algunas modalidades, una “porción orgánica monovalente” tiene menos de 25 kDa. En algunas modalidades, una “porción orgánica monovalente” tiene menos de 20 kDa. En algunas modalidades, una “porción orgánica monovalente” tiene menos de 15 kDa. En algunas modalidades, una “porción orgánica monovalente” tiene menos de 10 kDa. En algunas modalidades, una “porción orgánica monovalente” tiene menos de 1 kDa. En algunas modalidades, una “porción orgánica monovalente” tiene menos de 500 g/mol. En algunas modalidades, una “porción orgánica monovalente” oscila entre 500 g/mol y 500 kDa.

El término "estereoisómero", como se usa en este documento, se refiere a todas las posibles formas isoméricas y conformacionales diferentes que puede tener un compuesto (p. ej., un compuesto de cualquier fórmula descrita en este documento), en particular todas las posibles formas isoméricas estereoquímicas y conformacionales, todos los diastereoisómeros, enantiómeros o confórmeros de la estructura molecular básica,

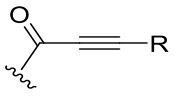
incluidos los atropisómeros. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas, todas las cuales están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

El término "sulfonilo", como se usa en este documento, representa un grupo $-S(O)_2-$.

El término "tiocarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -C(S)-.

El término "vinil cetona", como se usa en este documento, se refiere a un grupo que comprende un grupo carbonilo directamente conectado a un doble enlace carbono-carbono.

El término "vinil sulfona", como se usa en este documento, se refiere a un grupo que comprende un grupo sulfonilo directamente conectado a un doble enlace carbono-carbono.

El término "inona", como se usa en este documento, se refiere a un grupo que comprende la estructura  , en donde R es cualquier sustituyente químicamente factible descrito en este documento.

Los expertos en la técnica, al leer la presente divulgación, notarán que determinados compuestos descritos en este documento pueden proporcionarse o utilizarse en cualquiera de una variedad de formas como, por ejemplo, formas de sal, formas protegidas, formas de profármaco, formas estéricas, formas isoméricas (p. ej., isómeros ópticos o estructurales), formas isotópicas, etc. En algunas modalidades, la referencia a un compuesto en particular puede referirse a una forma específica de ese compuesto. En algunas modalidades, la referencia a un compuesto en particular puede hacer referencia a ese compuesto en cualquier forma. En algunas modalidades, por ejemplo, se puede considerar que una preparación de un único estereoisómero de un compuesto es una forma diferente del compuesto que una mezcla racémica del compuesto; se puede considerar que una sal en particular de un compuesto es una forma diferente de otra forma de sal del compuesto; se puede considerar que una preparación que contiene un isómero conformacional ((Z) o (E)) de un doble enlace es una forma diferente de una que contiene el otro isómero conformacional ((E) o (Z)) del doble enlace; se puede considerar que una preparación en la que uno o más átomos son un isótopo diferente al que se encuentra presente en una preparación de referencia es una forma diferente.

Descripción detallada

Compuestos

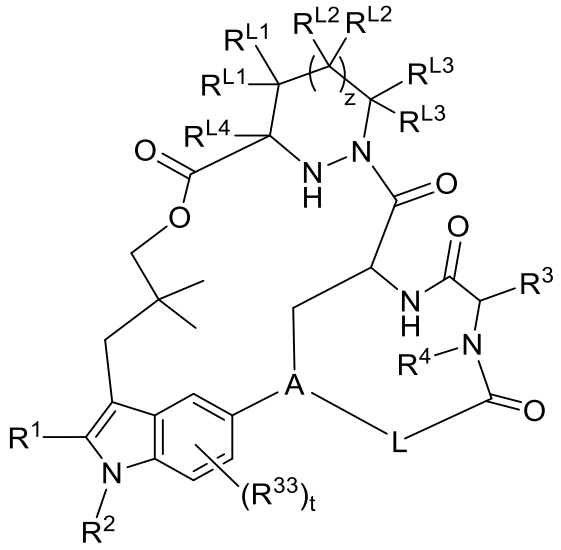
En este documento se proporcionan inhibidores de Ras. El abordaje descrito en este documento implica la formación de un complejo, o conjugado, de tres componentes de alta

afinidad entre un ligando sintético y dos proteínas intracelulares que no interactúan en condiciones fisiológicas normales: la proteína de interés diana (p. ej., Ras) y una chaperona citosólica ampliamente expresada (proteína presentadora) en la célula (p. ej., ciclofilina A). Más específicamente, en algunas modalidades, los inhibidores de Ras descritos en este documento inducen un nuevo sitio de unión en Ras impulsando la formación de un complejo, o conjugado, triple de alta afinidad entre la proteína Ras y la chaperona citosólica ampliamente expresada, la ciclofilina A (CYPA). Sin remitirse a una teoría en particular, los inventores creen que una manera en que los compuestos de la invención y los complejos, o conjugados, que forman tienen un efecto inhibidor en la Ras es mediante la obstrucción estérica del sitio de interacción entre Ras y moléculas efectoras secuencia abajo, como RAF, que son necesarias para propagar la señal oncogénica.

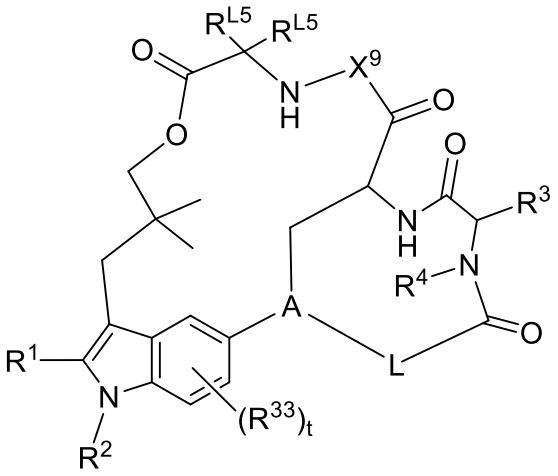
Sin remitirse a una teoría, los inventores plantean que las interacciones no covalentes de un compuesto de la presente invención con Ras y la proteína chaperona (p. ej., ciclofilina A) pueden contribuir a la inhibición de la actividad de Ras. Por ejemplo, las interacciones de van der Waals, hidrófobas, hidrófilas y de enlaces de hidrógeno, y combinaciones de estas, pueden contribuir a la capacidad de los compuestos de la presente invención para formar complejos y actar como inhibidores de Ras.

Por consiguiente, un compuesto de la presente invención puede inhibir una variedad de proteínas Ras (p. ej., K-Ras, N-Ras, H-Ras y mutaciones de estas en las posiciones 12, 13 y 61, como G12C, G12D, G12V, G12S, G13C, G13D, Q61H, Q61K, Q61R y Q61L, y otras descritas en este documento, o una combinación de estas). En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención inhibe al menos una mutación de K-Ras Q61H. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención inhibe selectivamente al menos una mutación de K-Ras Q61H en comparación con K-Ras natural. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención inhibe selectivamente una mutación de K-Ras Q61H en comparación con K-Ras natural y una o más de otras mutaciones de K-Ras.

En algunas modalidades, la divulgación presenta un compuesto que tiene la estructura de Fórmula Ia o Fórmula Ib:



o



Fórmula Ia Fórmula Ib

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de estas, en donde

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

L es un enlazador;

R^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 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;

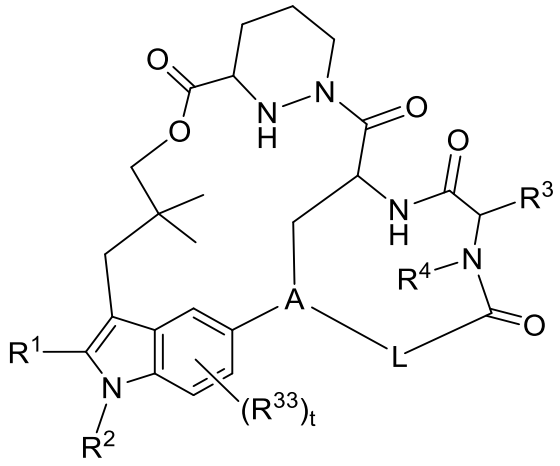
t es 0, 1, 2 o 3;

z es 0, 1 o 2;

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

cada uno de 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.

En algunas modalidades, la divulgación presenta un compuesto de Fórmula estructural Ia-1:



,

Fórmula Ia-1

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de esta, en donde

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

L es un enlazador;

R^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

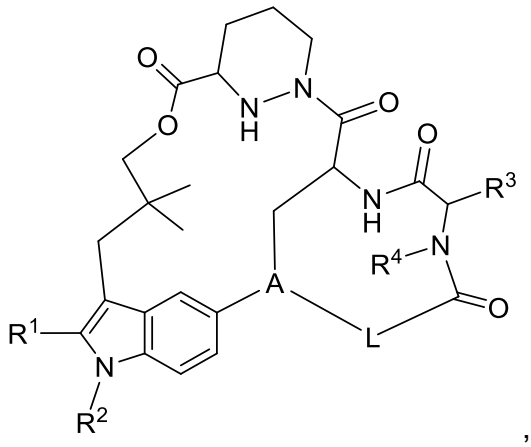
R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 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

t es 0, 1, 2 o 3.

En un aspecto, la invención presenta un compuesto que tiene la estructura de Fórmula Ia-2:



,

Fórmula Ia-2

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de esta, en donde

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

L es un enlazador;

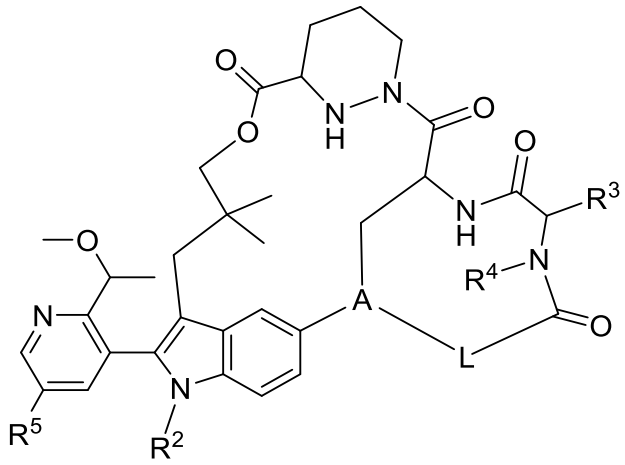
R^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

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



Fórmula IIa-2

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de esta, en donde

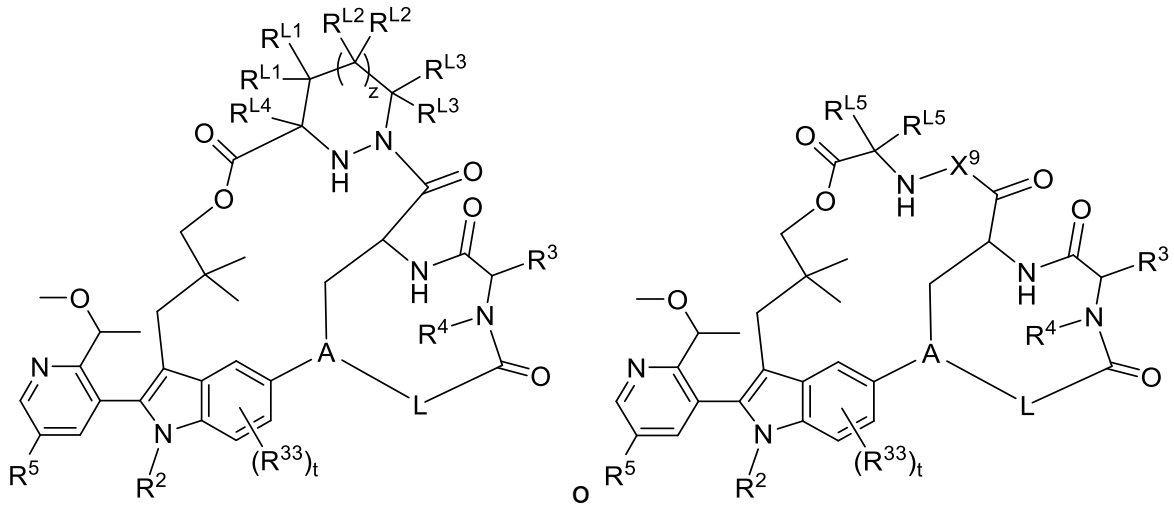
R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_1-C_6 opcionalmente

sustituido, alquinilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, -OR^{5a} o heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

R^{5a} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, -OR^{5a} o heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, la divulgación presenta un compuesto de Fórmula estructural IIa o Fórmula IIb:



Fórmula IIa

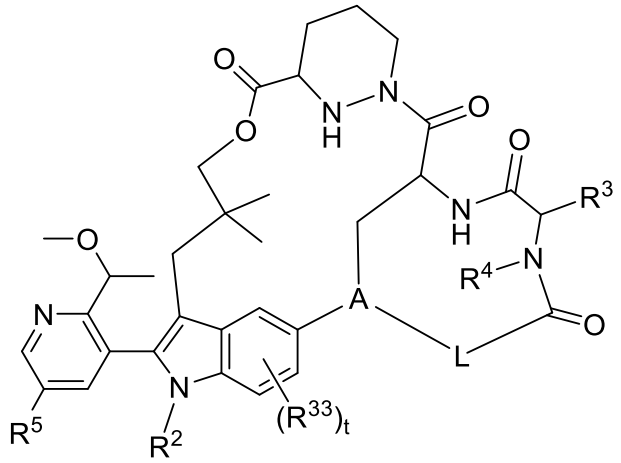
Fórmula IIb

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de estas, en donde

R^5 es hidrógeno, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, -OR^{5a} o heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

R^{5a} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, la divulgación presenta un compuesto de Fórmula estructural IIa-1:



Fórmula IIa-1

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de esta, en donde

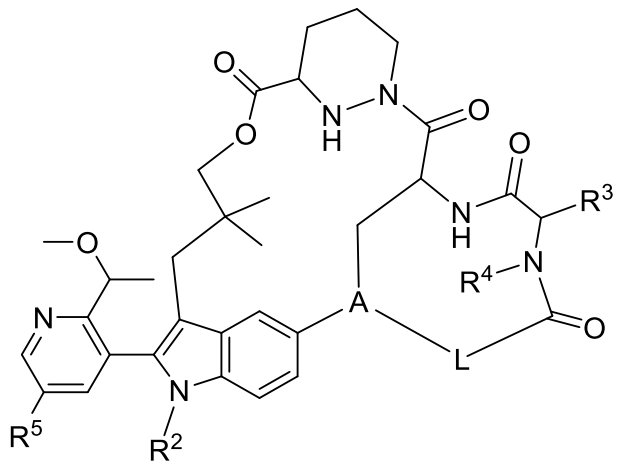
R^5 es hidrógeno, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, $-OR^{5a}$ o heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

R^{5a} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros 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

t es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, la divulgación presenta un compuesto de Fórmula estructural IIa-2:



Fórmula IIa-2

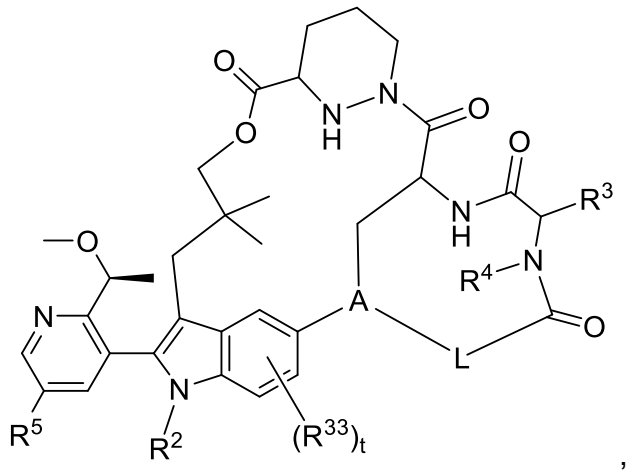
o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de esta, en donde

R^5 es hidrógeno, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, $-OR^{5a}$ o

heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

R^{5a} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, la divulgación presenta un compuesto de Fórmula estructural IIIa-1:

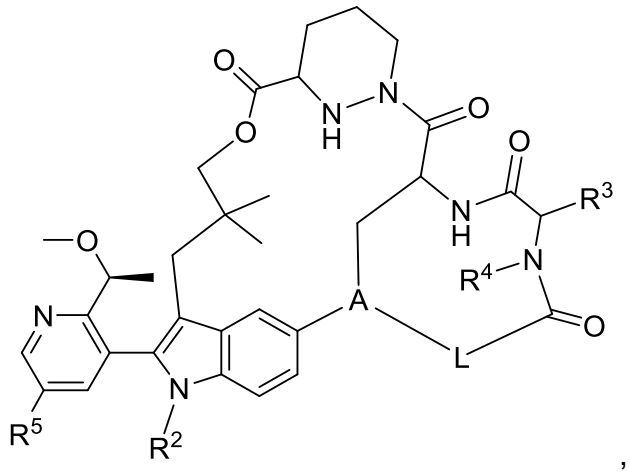


,

Fórmula IIIa-1

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de esta.

En algunas modalidades, la divulgación presenta un compuesto de Fórmula estructural IIIa-2:

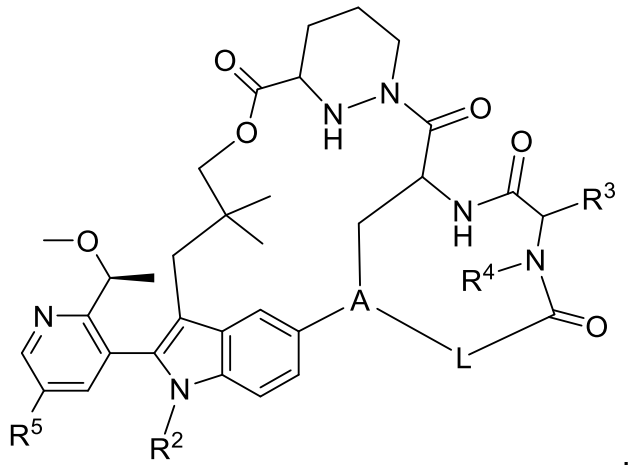


,

Fórmula IIIa-2

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de esta.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de Fórmula II1a-1:

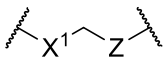


.

Fórmula II1a-1

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de esta.

En algunas modalidades, L tiene la estructura de Fórmula III:

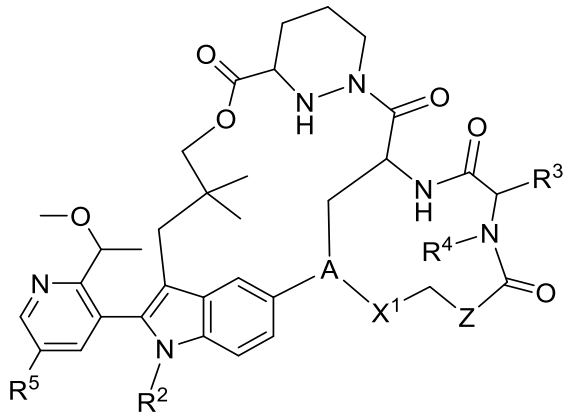


Fórmula III

en donde X^1 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.

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



Fórmula Va-2

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de esta, en donde

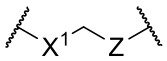
X^1 es O o CH_2; y

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.

En algunas modalidades, X^1 es O.

En algunas modalidades, Z es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Z es heterocicloalquileno de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Z es pirrolidin-diilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Z es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Z es pirrolidin-diilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, L tiene la estructura de Fórmula IV:

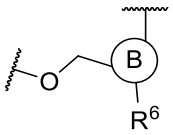


Fórmula IV

X^1 es O o CH_2 y está unido al anillo A; y

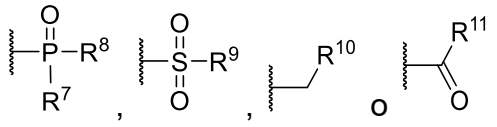
Z es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heteroalquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, L tiene la estructura de Fórmula VI:



Fórmula VI

en donde B es un heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^6 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, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido,  ;

R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

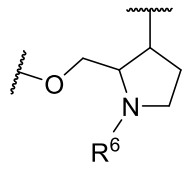
R^9 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^{10} 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^{11} 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

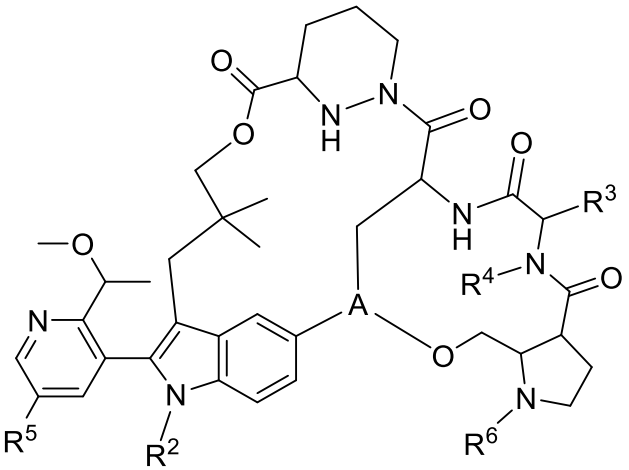
10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquenilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, L tiene la estructura de Fórmula VIa:



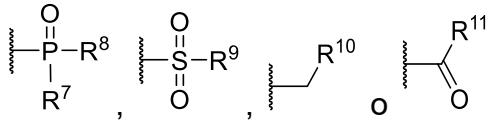
Fórmula VIa

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



Fórmula VIIa-2

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de esta, en donde

R^6 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, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido,  ;

R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

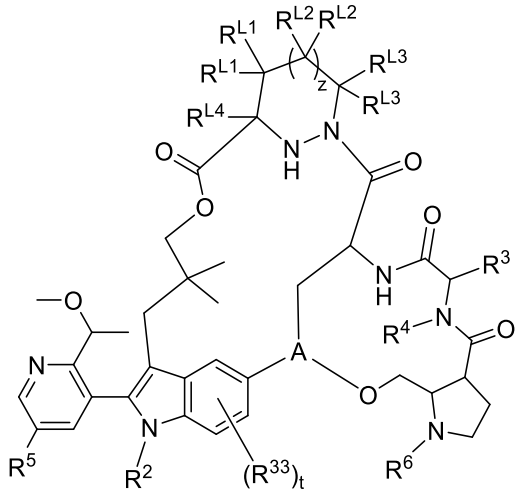
R^9 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^{10} 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

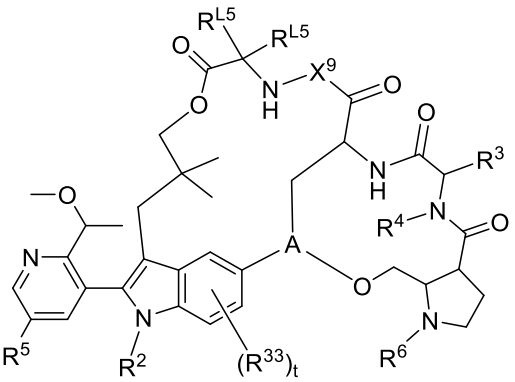
R^{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo 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 compuesto tiene la estructura de Fórmula VIIa o Fórmula VIIb:



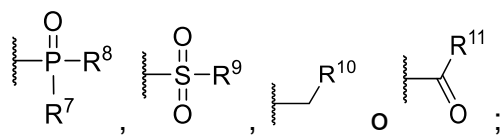
Fórmula VIIa

o



Fórmula VIIb

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

R^6 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, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido,  ;

R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

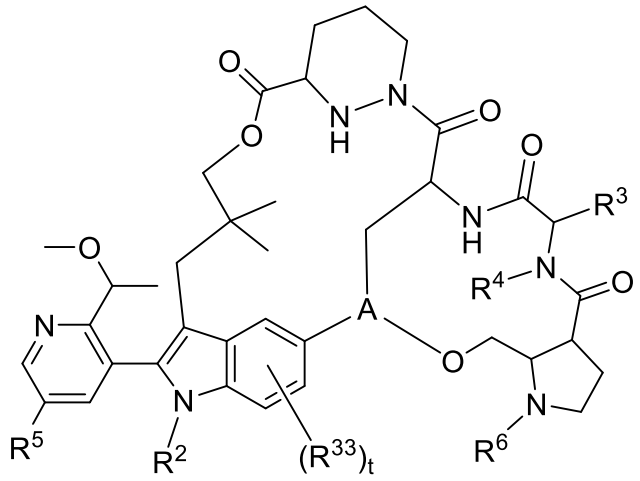
R^9 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^{10} 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

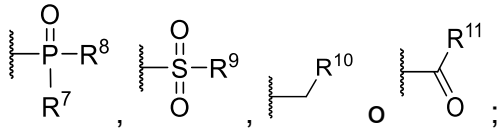
R^{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo 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 compuesto tiene la estructura de Fórmula VIIa-1:



Fórmula VIIa-1

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

R^6 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, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido,  ;

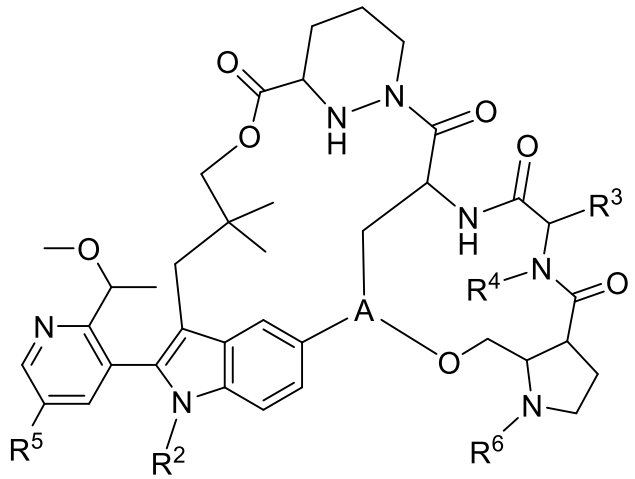
R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^9 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^{10} 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

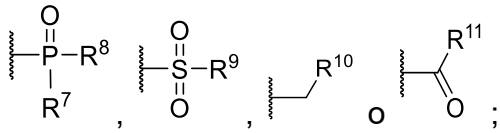
R^{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo 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 compuesto tiene la estructura de Fórmula VIIa-2:



Fórmula VIIa-2

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

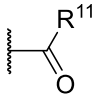
R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido,  ;

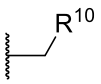
R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^9 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^{10} 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

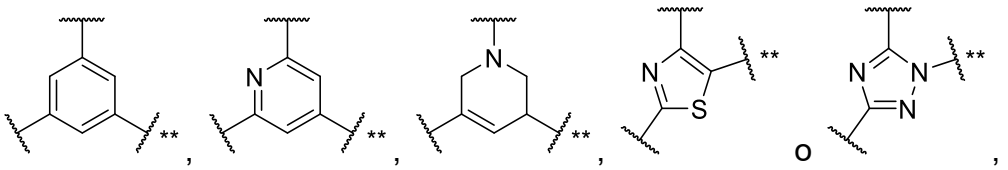
R^{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6

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, R^6 es  . En algunas modalidades, R^{11} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{11} es alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{11} es alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{11} es heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{11} es heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{11} es heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{11} es cicloalquenilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{11} es cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{11} es heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

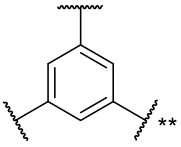
En algunas modalidades, R^6 es  . En algunas modalidades, R^{10} es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{10} es heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

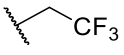
En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,

A es:

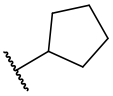


en donde  representa la porción de la molécula unida al enlazador.

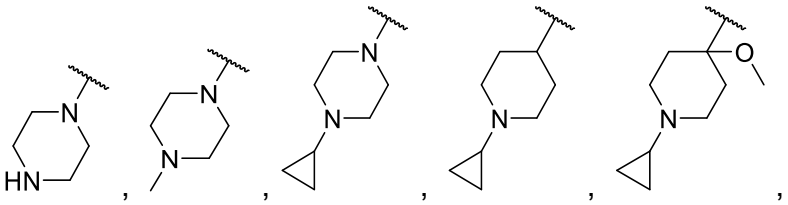
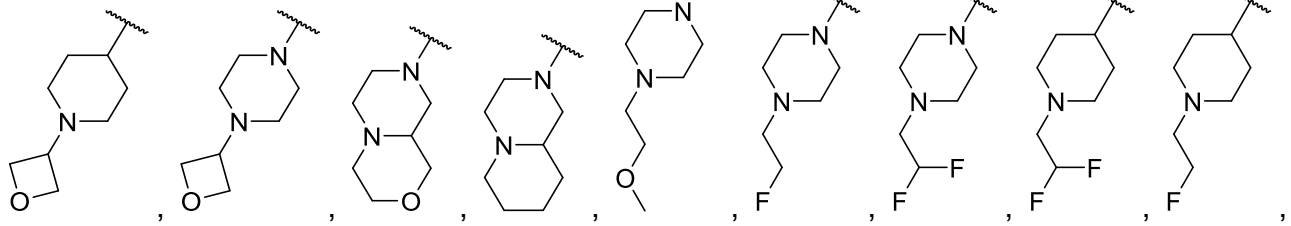
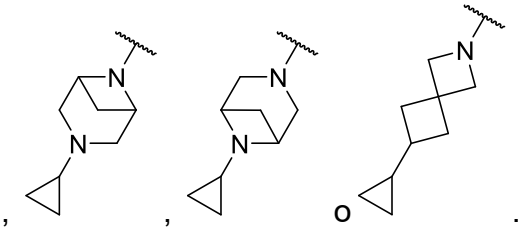
En algunas modalidades, A es  .

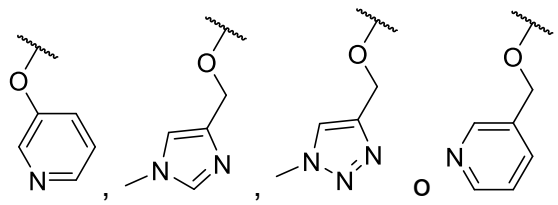
En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3. En algunas modalidades, R^2 es  o  . En algunas modalidades, R^2 es  .

En algunas modalidades, R^4 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es metilo.

En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es  o  .

En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^5 es heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^5 es  ,  ,  o .

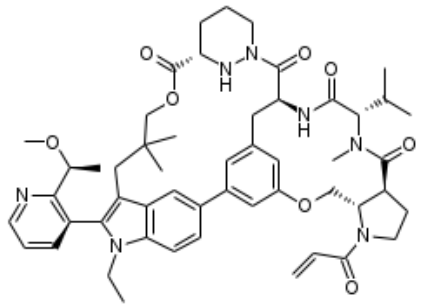
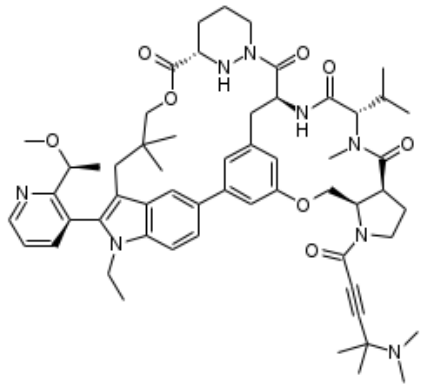
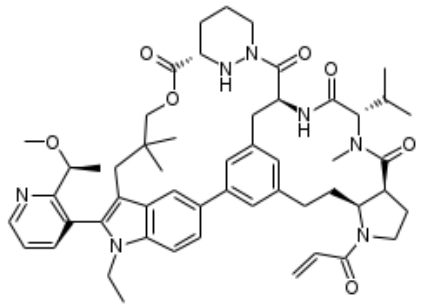
En algunas modalidades, R^5 es $-OR^{5a}$. En algunas modalidades, R^5 es  .

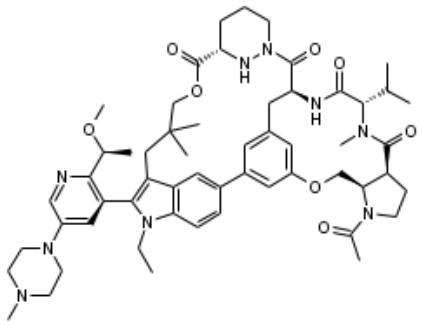
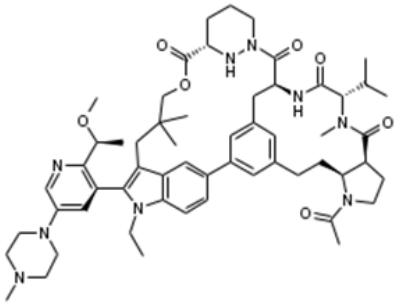
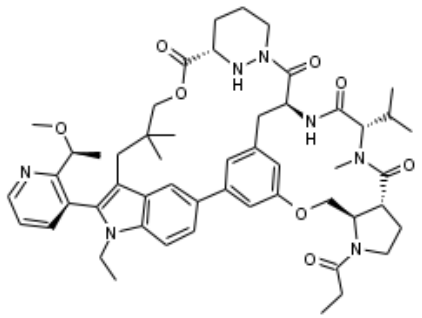
En cualquier modalidad de este documento, un compuesto de la presente invención puede modificarse con un sustituyente que se encuentra en cualquiera de las siguientes

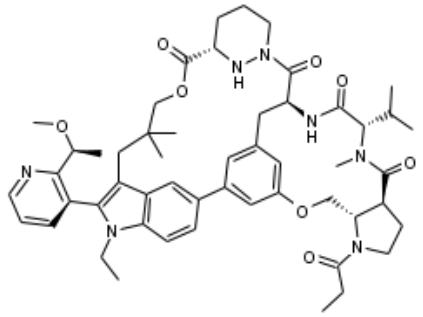
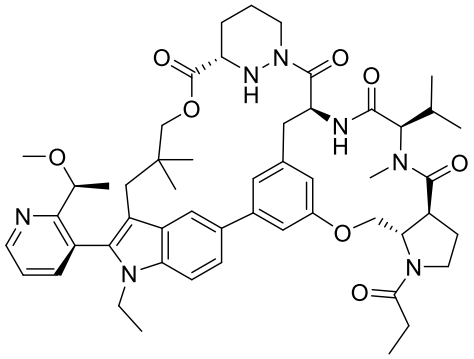
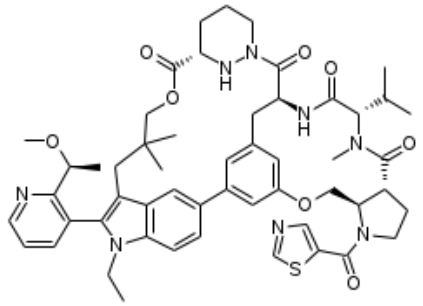
solicitudes, que se incorporan a este documento en su totalidad mediante referencia: WO 2024/060966, WO 2024/017859, WO 2024/008834, WO 2024/008610, WO 2023/232776, WO 2023/208005, WO 2023/086341, WO 2023/025832, WO 2023/015559, CN 117720556, CN 117720555, CN 117720554, CN 117534687, CN 117534685 y CN 117534684.

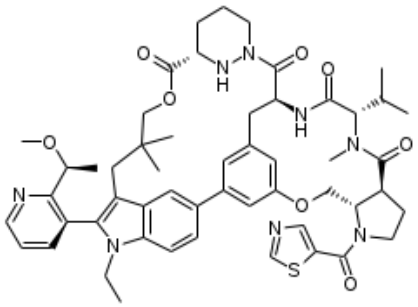
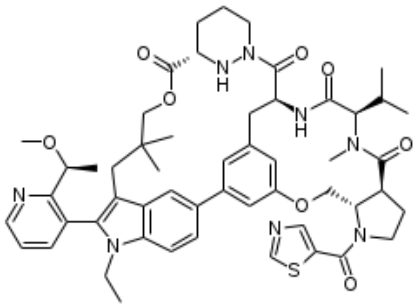
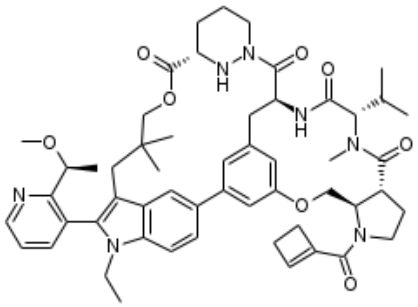
En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención se selecciona de las Tablas 1 y 2, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención se selecciona de la Tablas 1 y 2, o una sal o atropisómero farmacéuticamente aceptable de este.

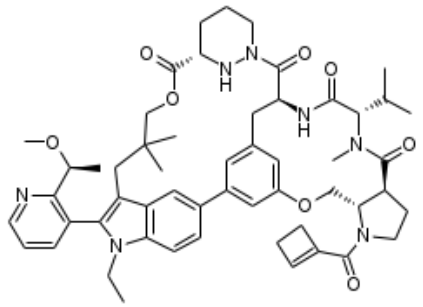
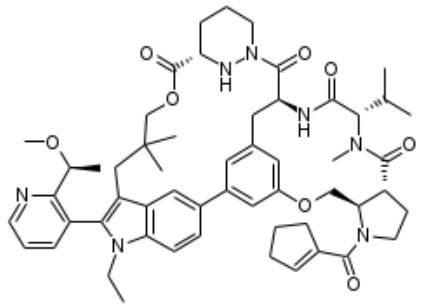
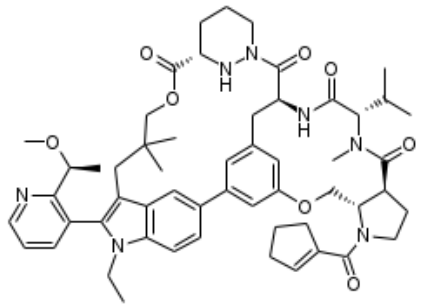
Tabla 1: Determinados compuestos de la presente invención

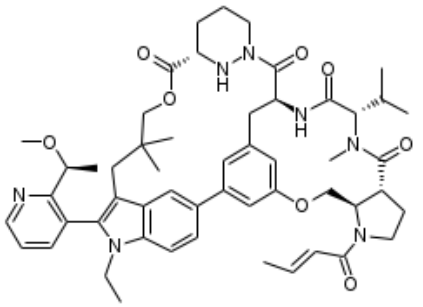
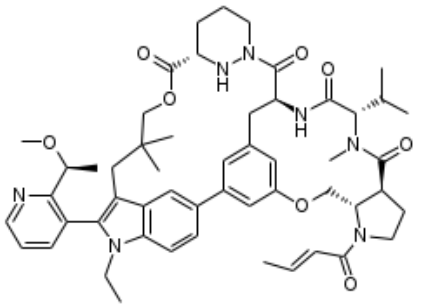
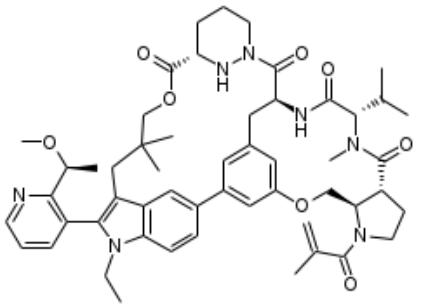
Ej. n.°	Estructura
A1	
A2	
A3	

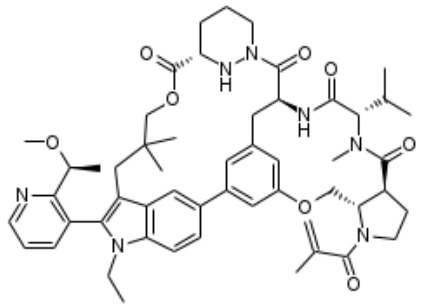
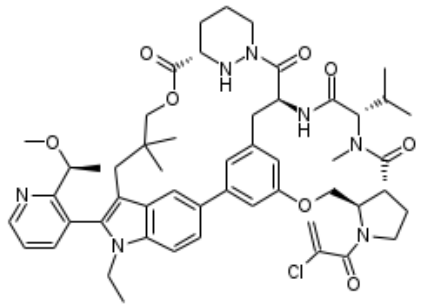
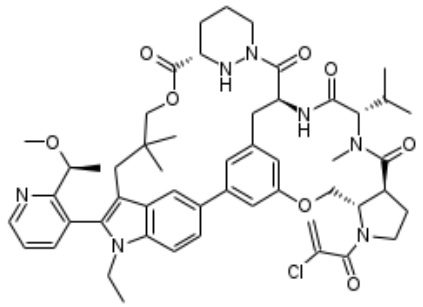
Ej. n.°	Estructura
A4	
A5	
A6	

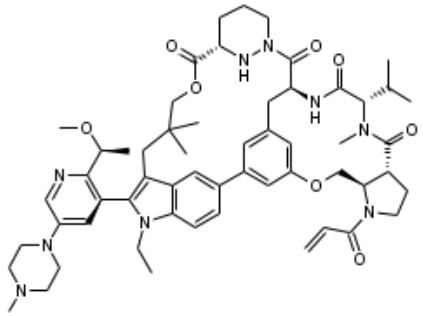
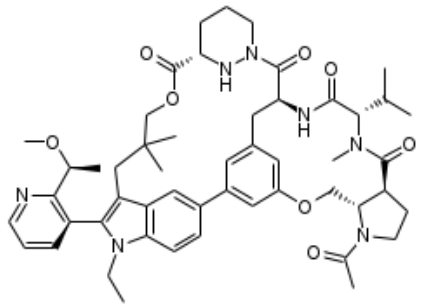
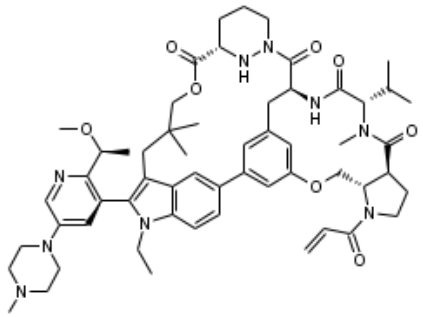
Ej. n.°	Estructura
A7	
A8	
A9	

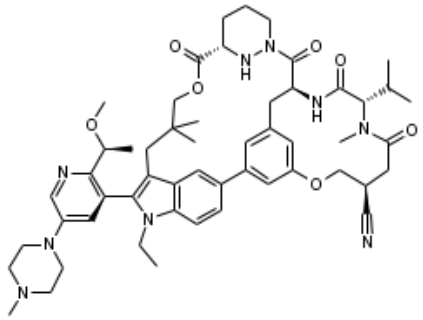
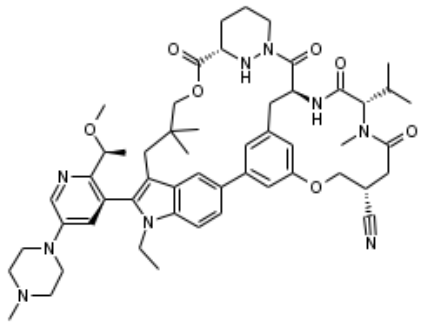
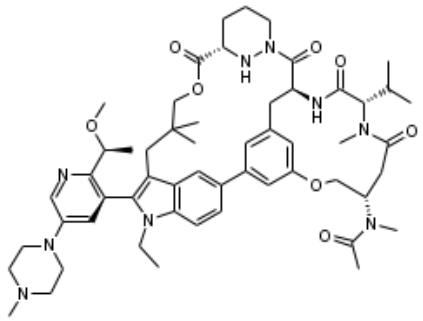
Ej. n.°	Estructura
A10	
A11	
A12	

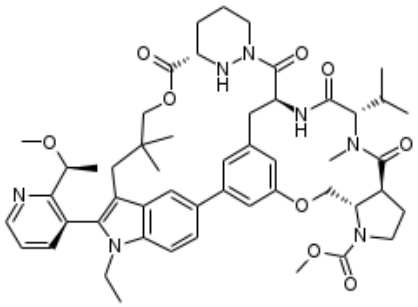
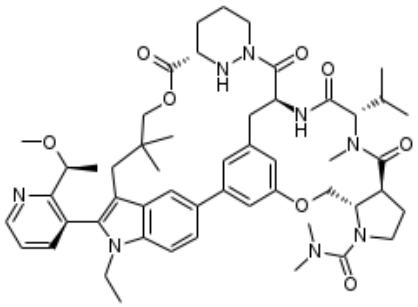
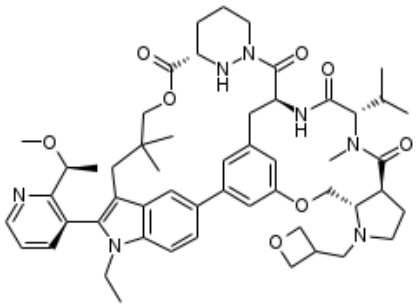
Ej. n.°	Estructura
A13	
A14	
A15	

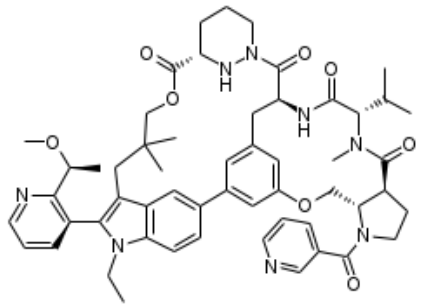
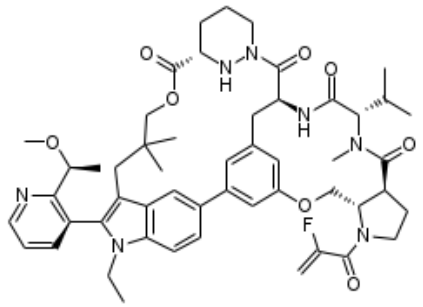
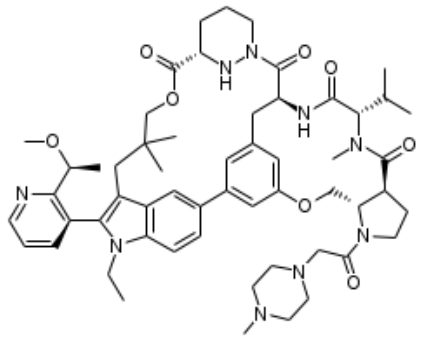
Ej. n.°	Estructura
A16	
A17	
A18	

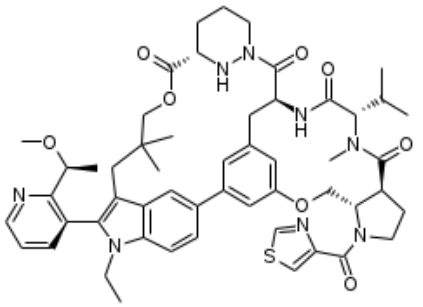
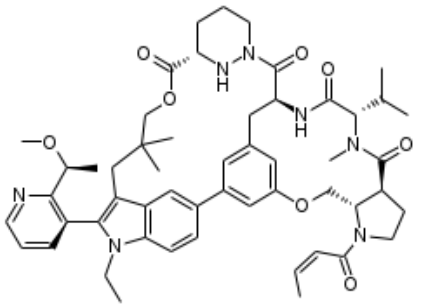
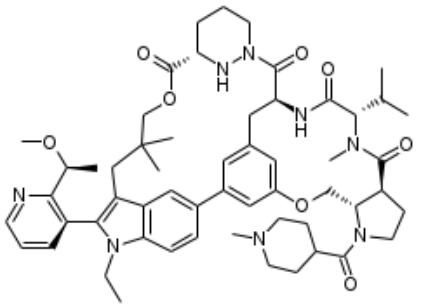
Ej. n.°	Estructura
A19	
A20	
A21	

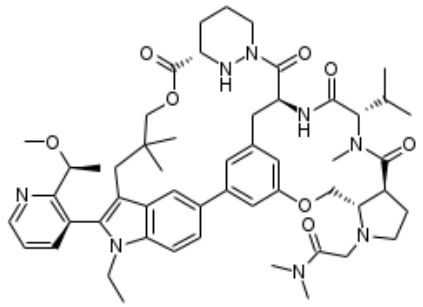
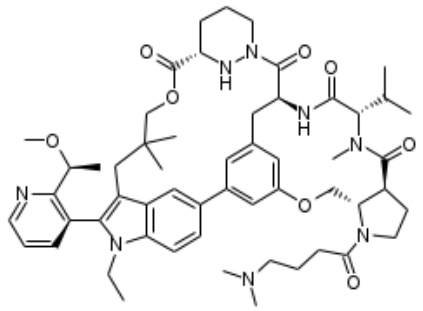
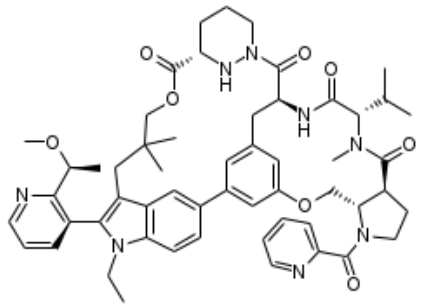
Ej. n.°	Estructura
A22	
A23	
A24	

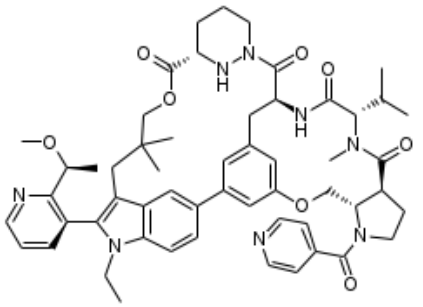
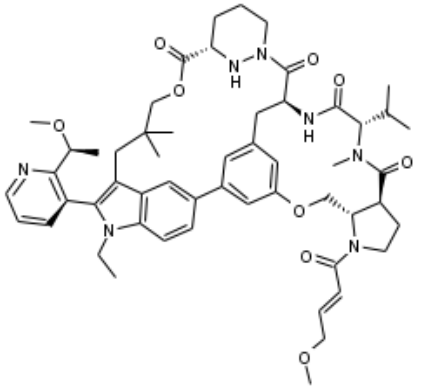
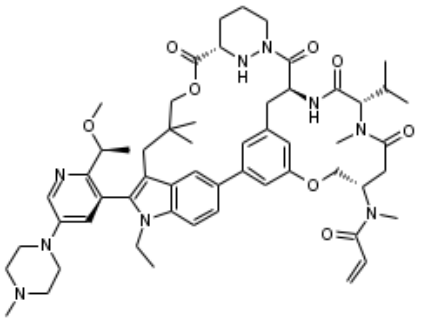
Ej. n.°	Estructura
A25	
A26	
A27	

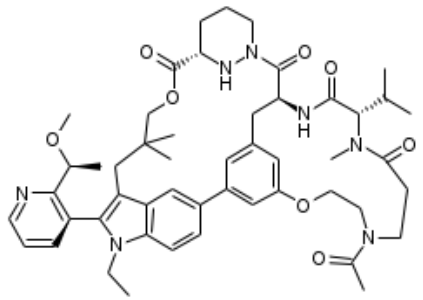
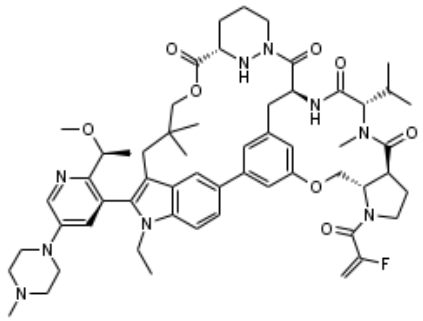
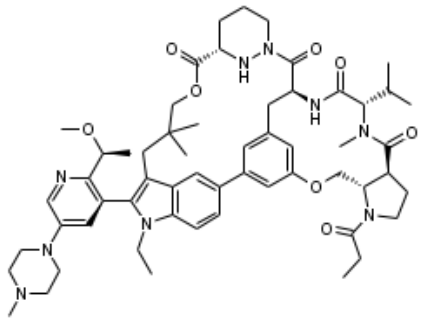
Ej. n.°	Estructura
A28	
A29	
A30	

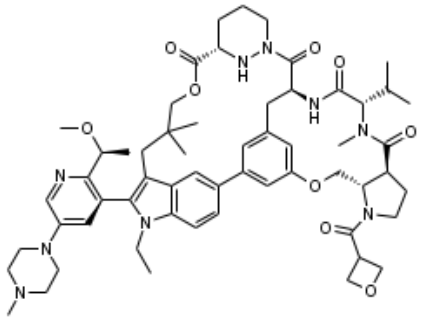
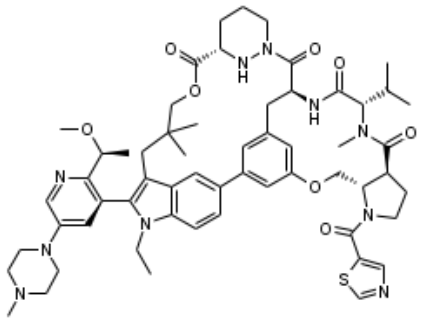
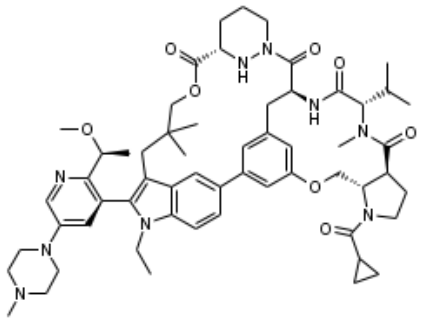
Ej. n.°	Estructura
A31	
A32	
A33	

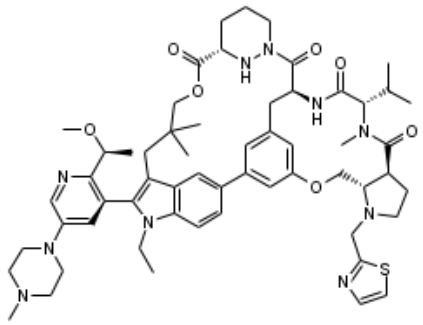
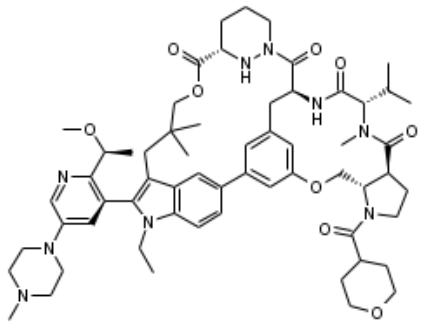
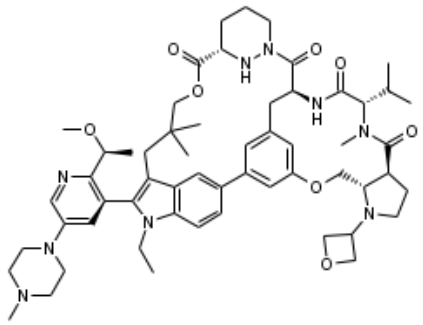
Ej. n.°	Estructura
A34	
A35	
A36	

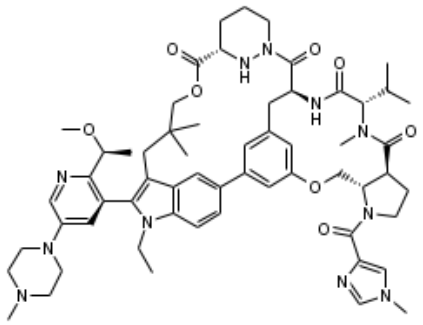
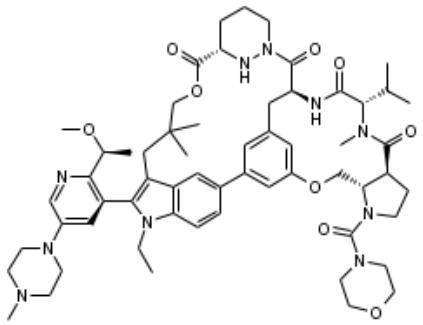
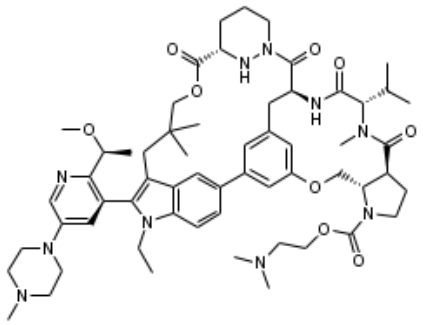
Ej. n.°	Estructura
A37	
A38	
A39	

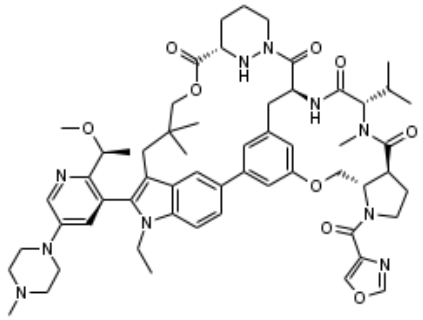
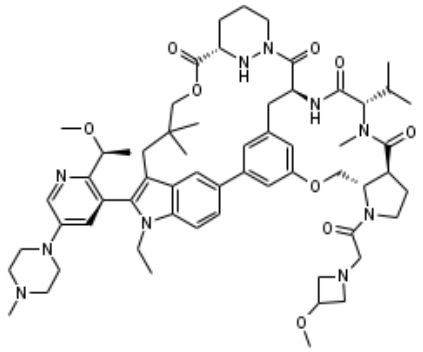
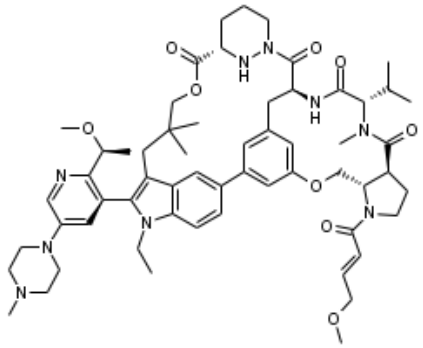
Ej. n.°	Estructura
A40	
A41	
A42	

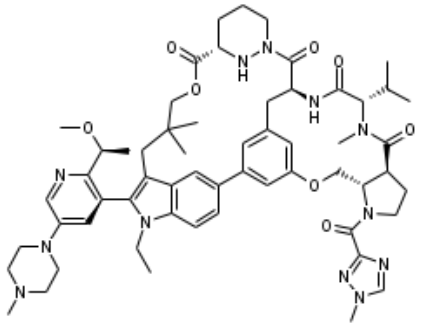
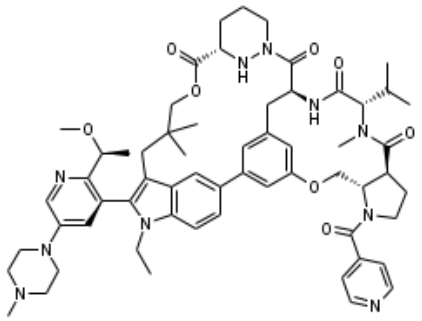
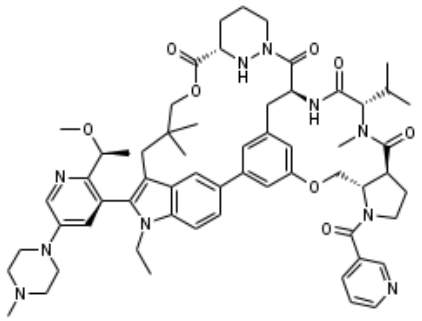
Ej. n.°	Estructura
A43	
A44	
A45	

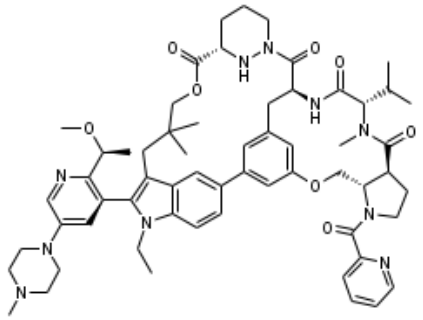
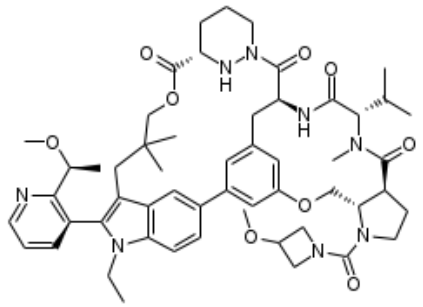
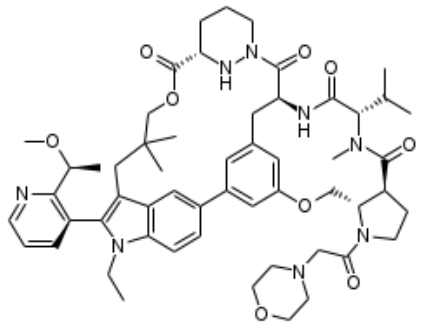
Ej. n.°	Estructura
A46	
A47	
A48	

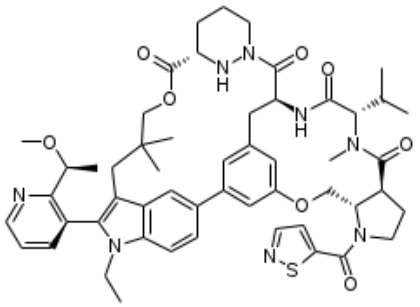
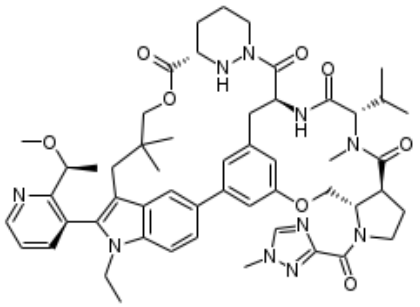
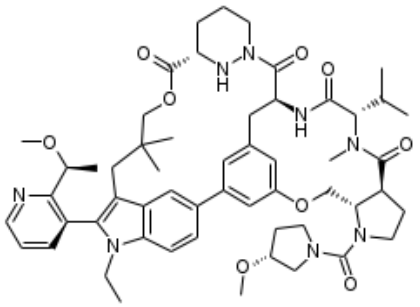
Ej. n.°	Estructura
A49	
A50	
A51	

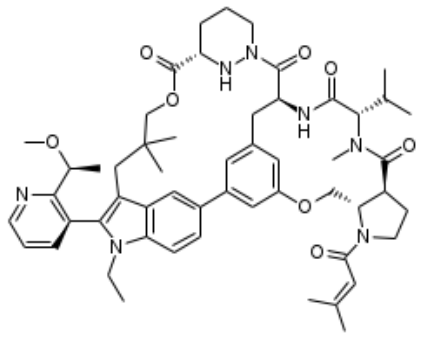
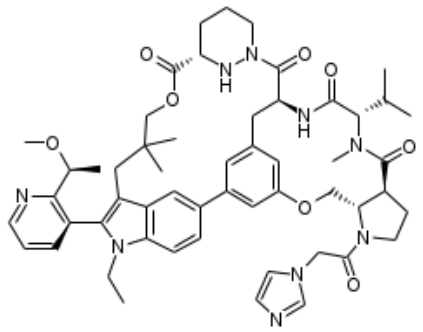
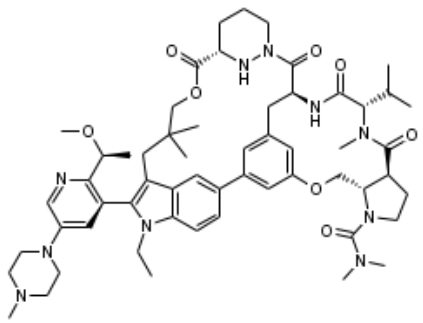
Ej. n.°	Estructura
A52	
A53	
A54	

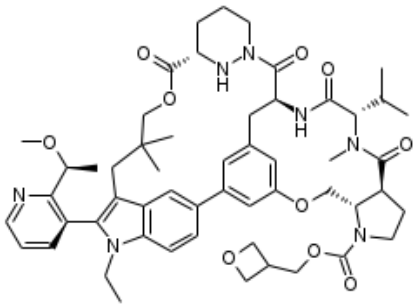
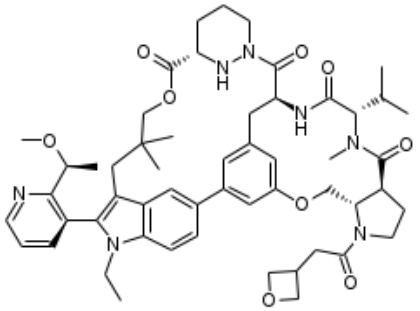
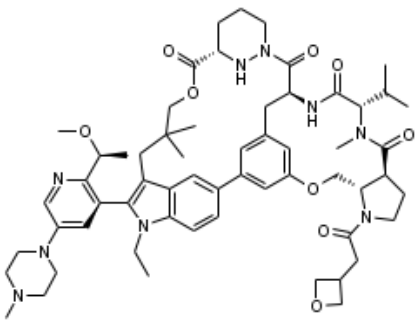
Ej. n.°	Estructura
A55	
A56	
A57	

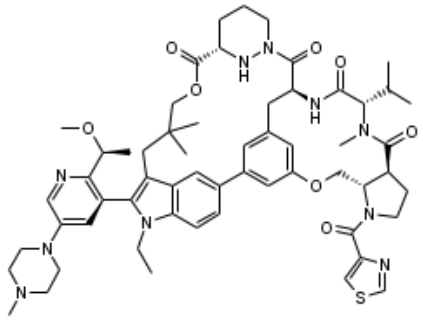
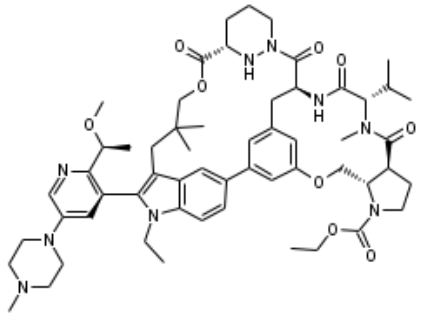
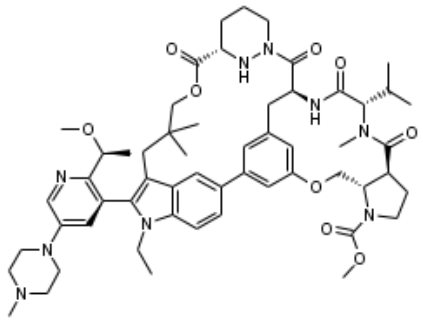
Ej. n.°	Estructura
A58	
A59	
A60	

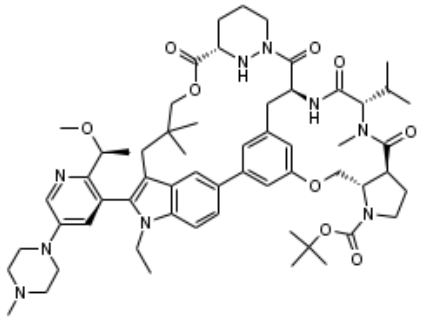
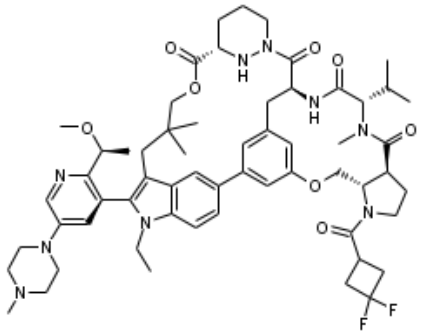
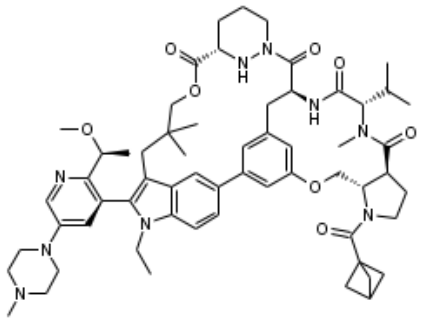
Ej. n.°	Estructura
A61	
A62	
A63	

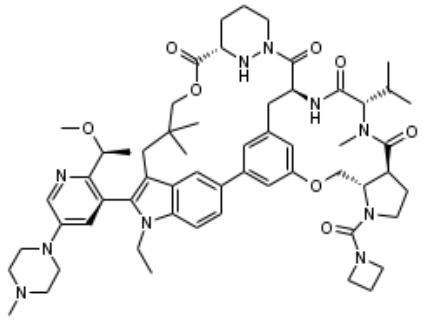
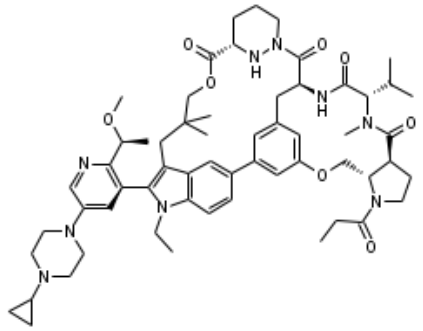
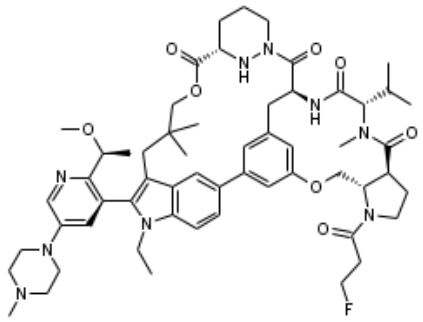
Ej. n.°	Estructura
A64	
A65	
A66	

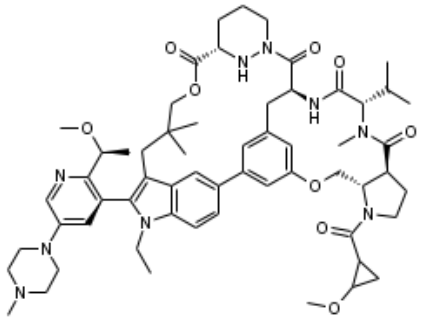
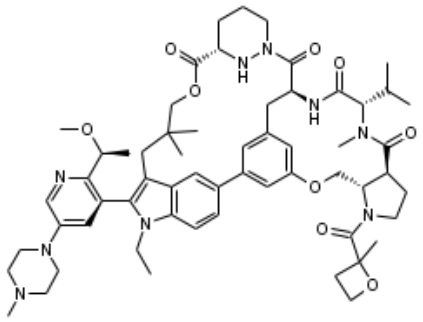
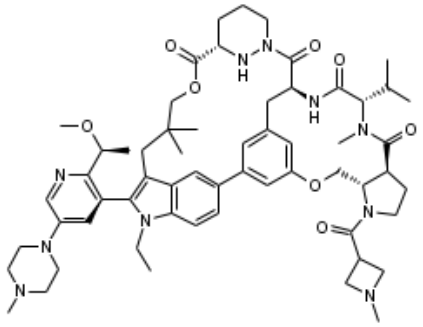
Ej. n.°	Estructura
A67	
A68	
A69	

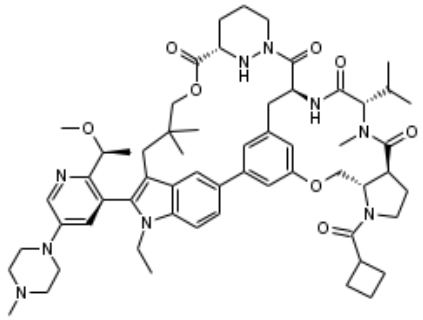
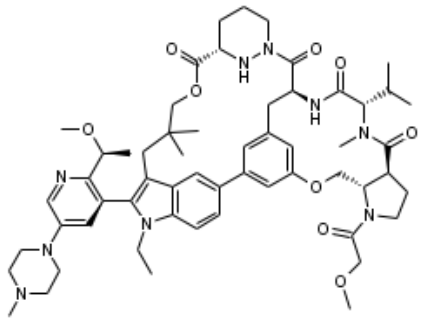
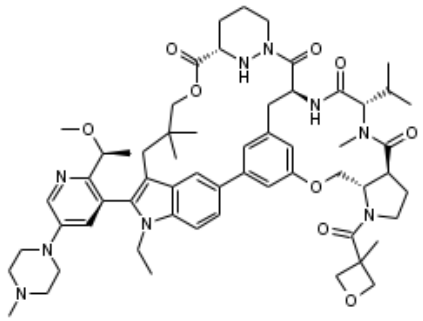
Ej. n.°	Estructura
A70	
A71	
A72	

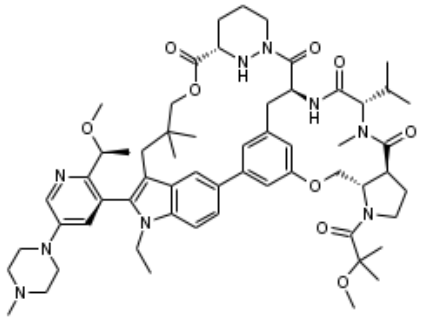
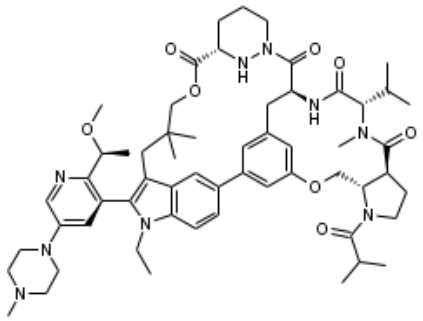
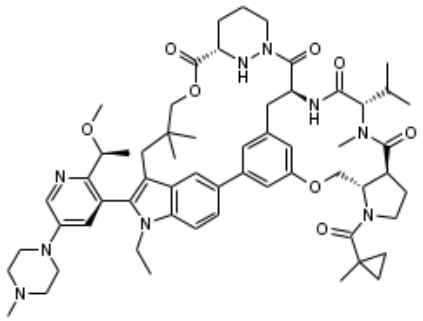
Ej. n.°	Estructura
A73	
A74	
A75	

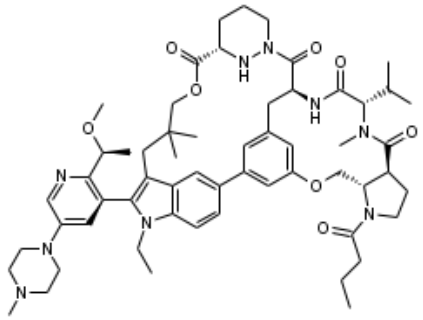
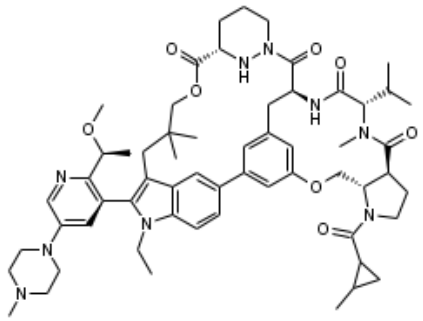
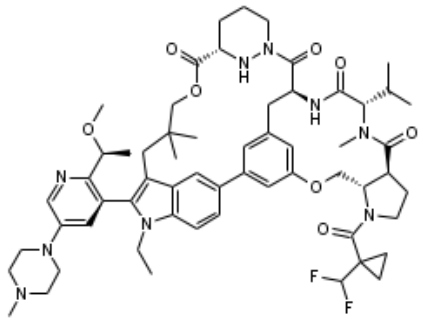
Ej. n.°	Estructura
A76	
A77	
A78	

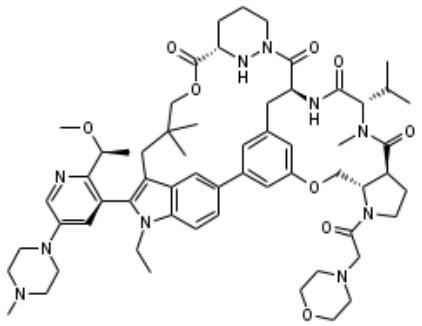
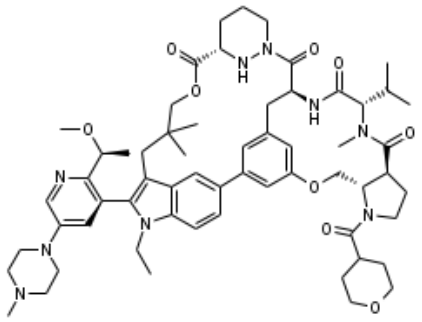
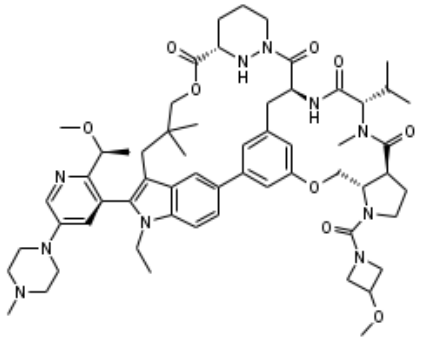
Ej. n.°	Estructura
A79	
A80	
A81	

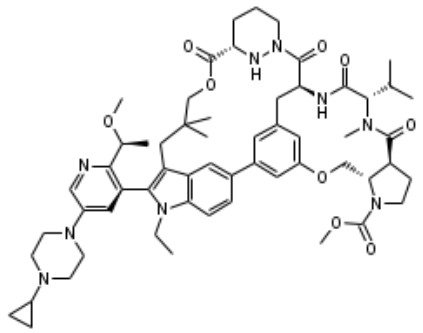
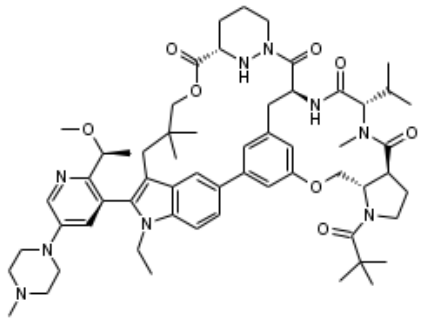
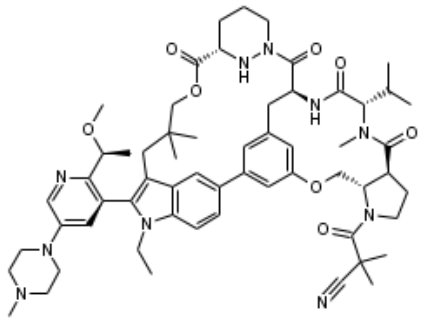
Ej. n.°	Estructura
A82	
A83	
A84	

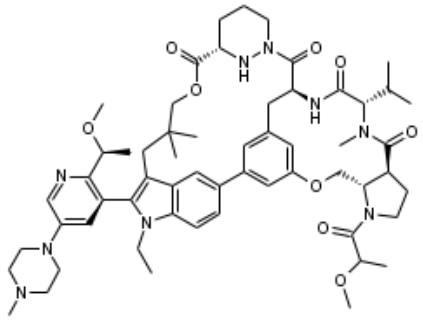
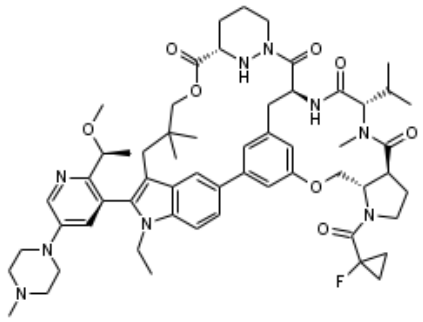
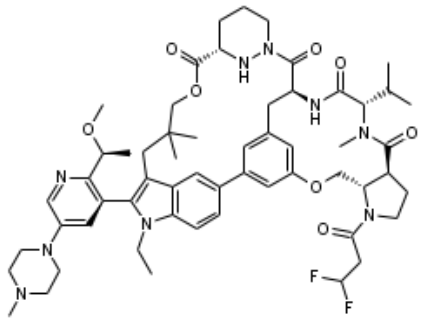
Ej. n.°	Estructura
A85	
A86	
A87	

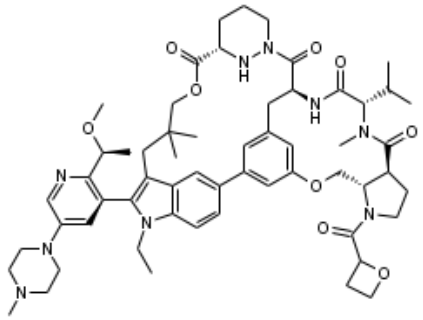
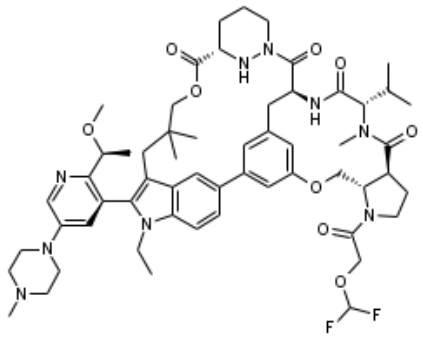
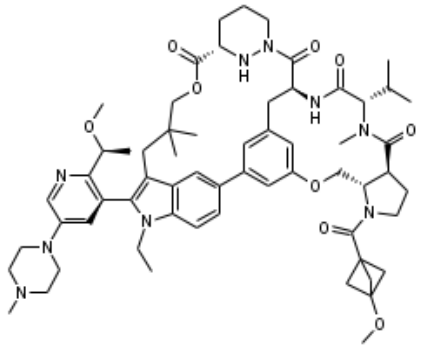
Ej. n.°	Estructura
A88	
A89	
A90	

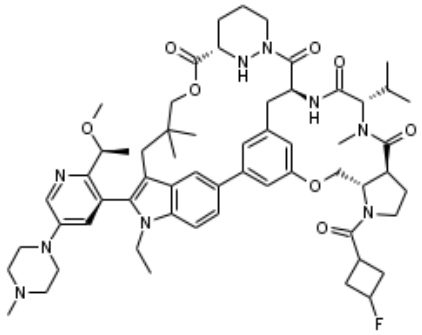
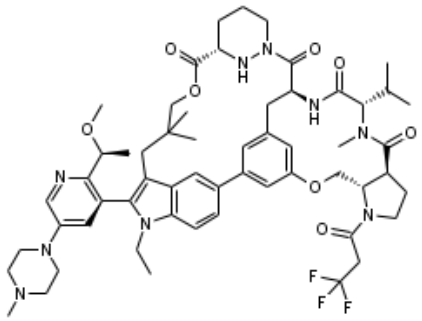
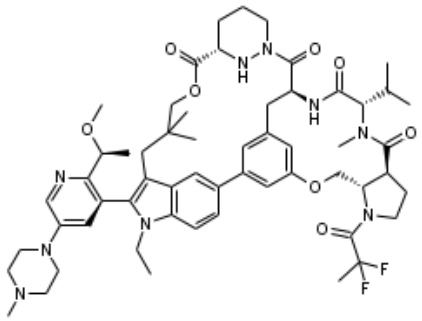
Ej. n.°	Estructura
A91	
A92	
A93	

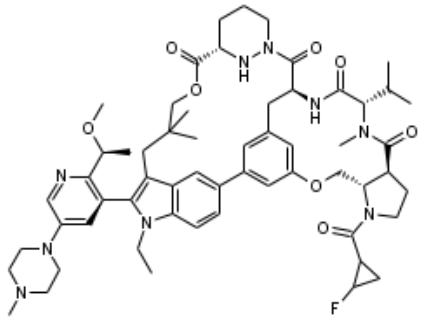
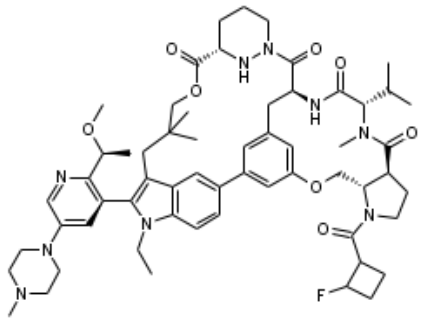
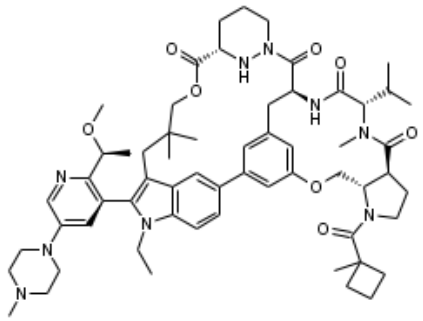
Ej. n.°	Estructura
A94	
A95	
A96	

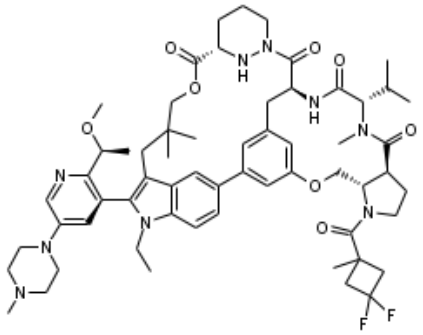
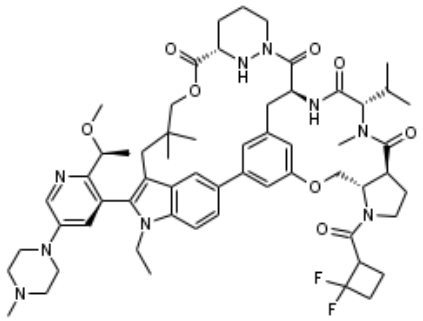
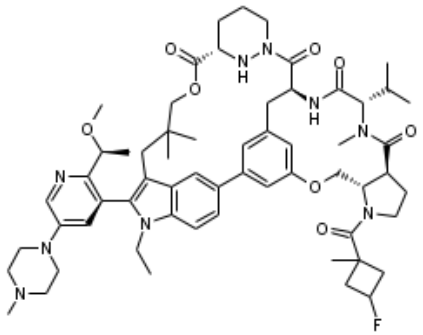
Ej. n.°	Estructura
A97	
A98	
A99	

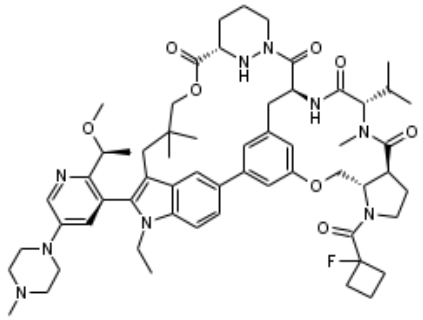
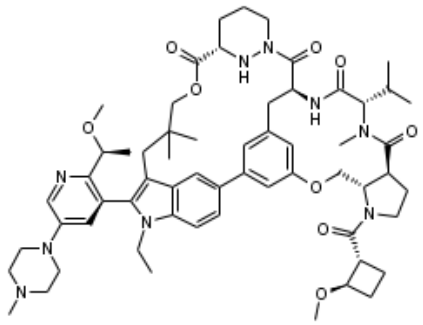
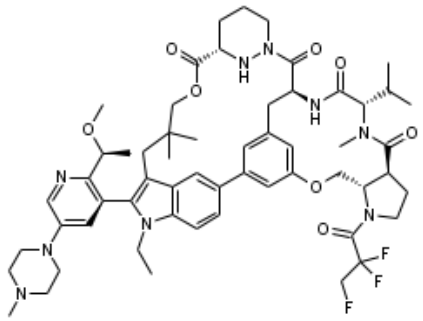
Ej. n.°	Estructura
A100	
A101	
A102	

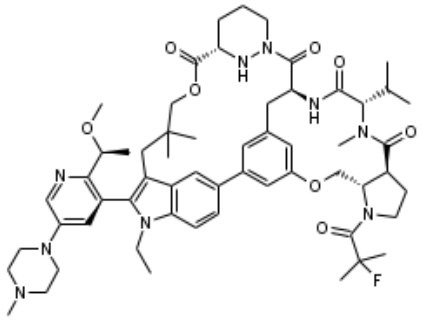
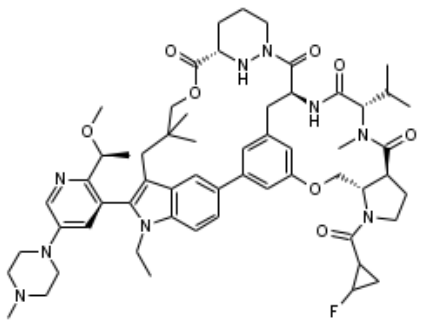
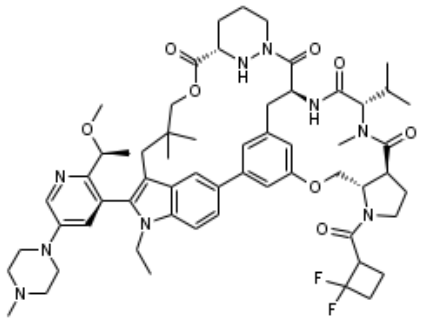
Ej. n.°	Estructura
A103	
A104	
A105	

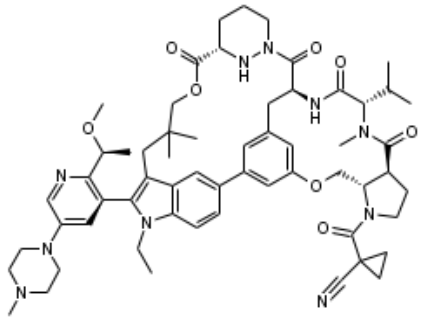
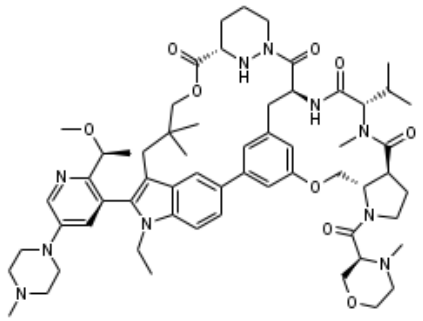
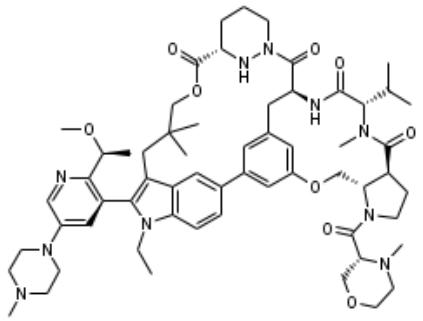
Ej. n.°	Estructura
A106	
A107	
A108	

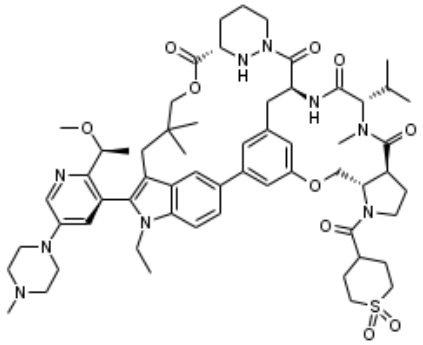
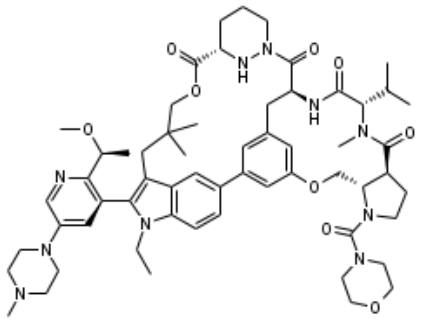
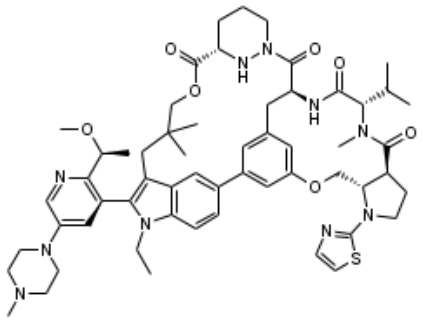
Ej. n.°	Estructura
A109	
A110	
A111	

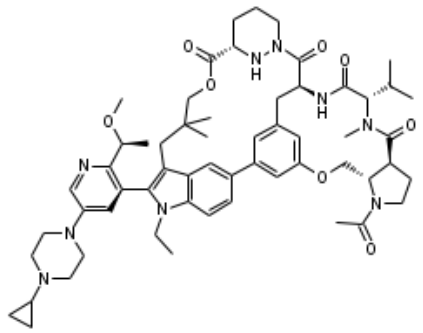
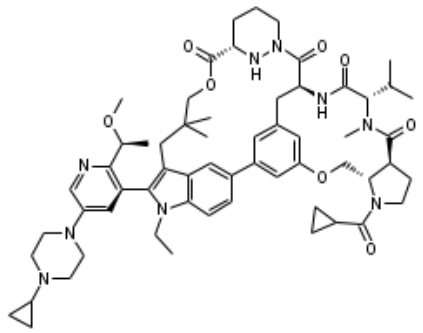
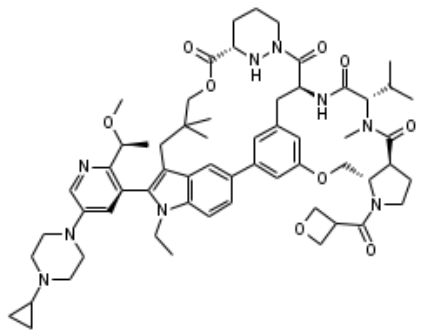
Ej. n.°	Estructura
A112	
A113	
A114	

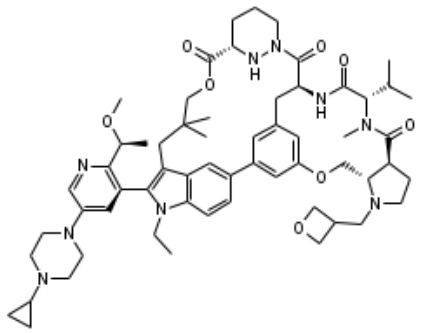
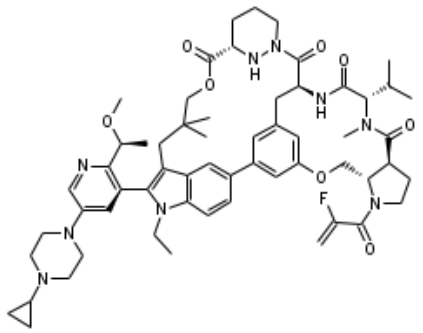
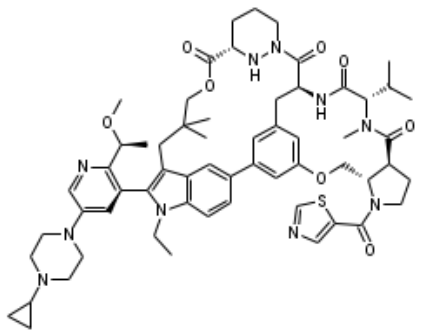
Ej. n.°	Estructura
A115	
A116	
A117	

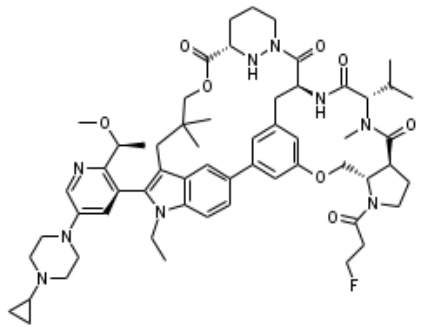
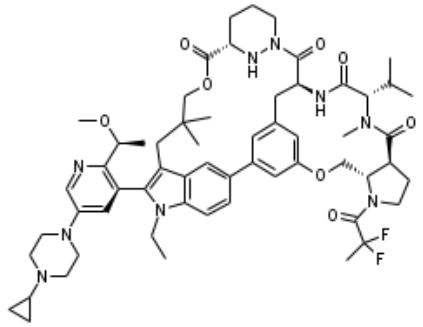
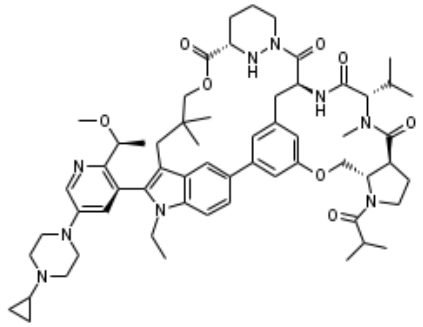
Ej. n.°	Estructura
A118	
A119	
A120	

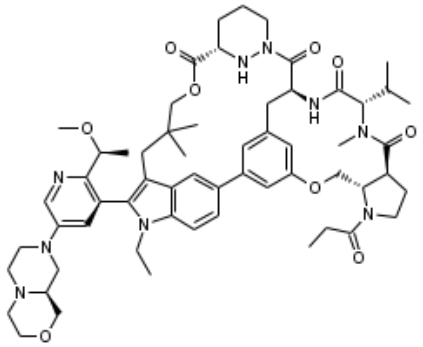
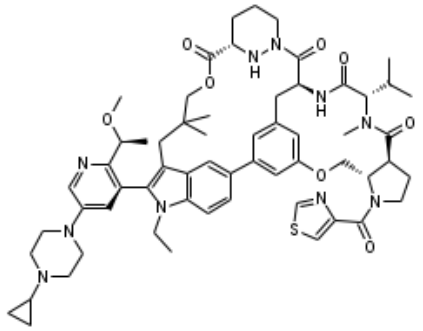
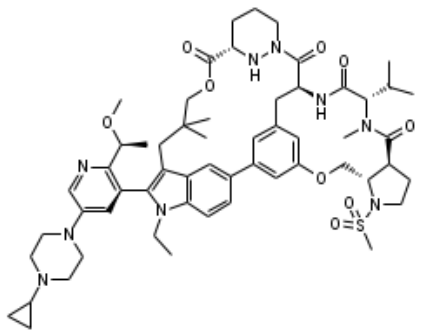
Ej. n.°	Estructura
A121	
A122	
A123	

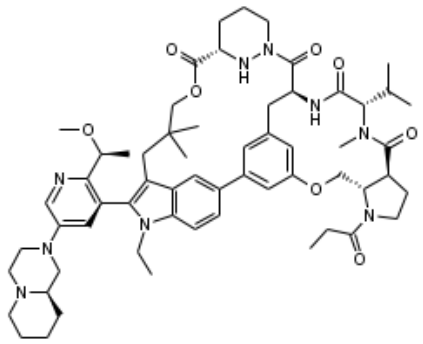
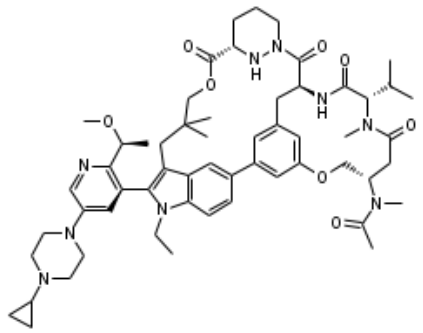
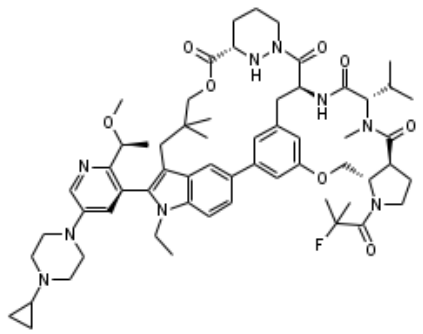
Ej. n.°	Estructura
A124	
A125	
A126	

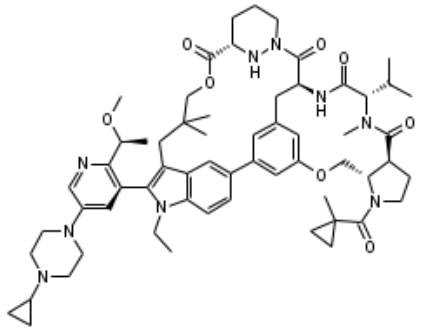
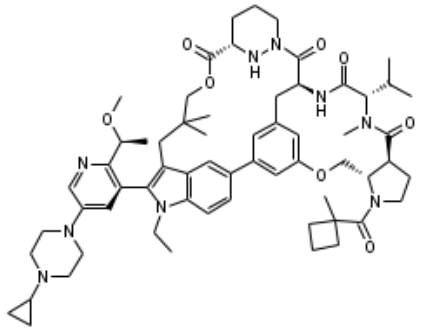
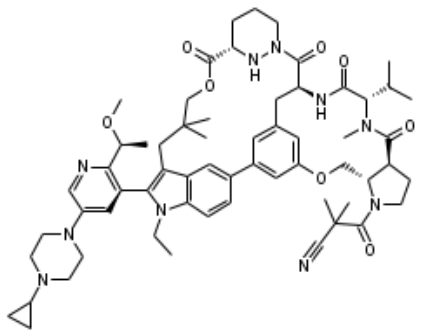
Ej. n.°	Estructura
A127	
A128	
A129	

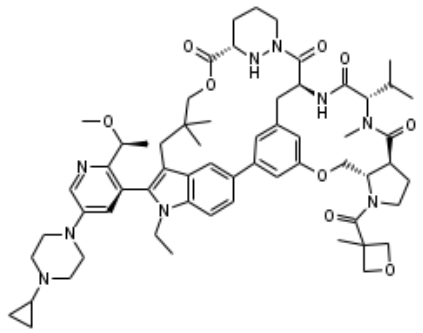
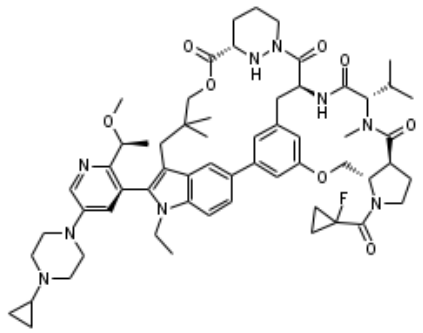
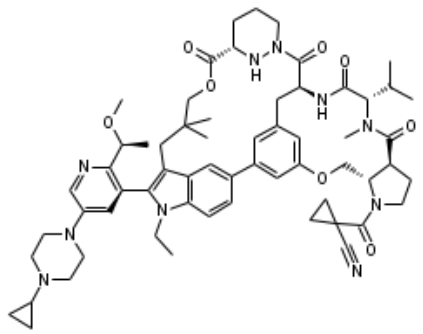
Ej. n.°	Estructura
A130	
A131	
A132	

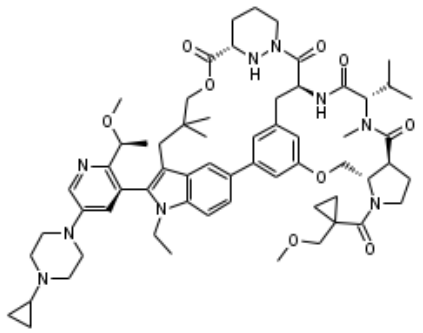
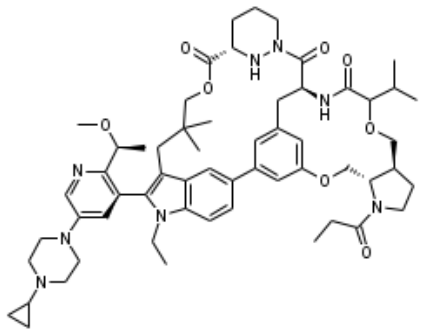
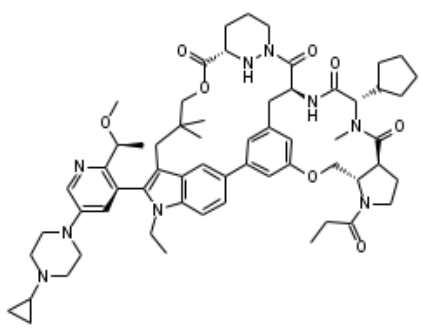
Ej. n.°	Estructura
A133	
A134	
A135	

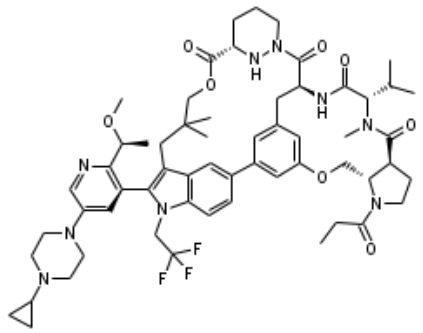
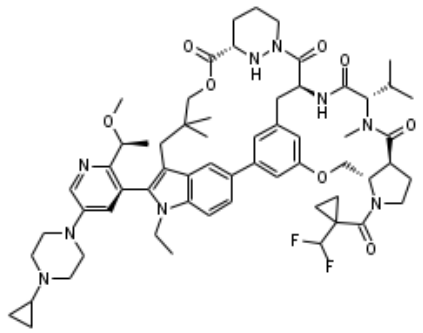
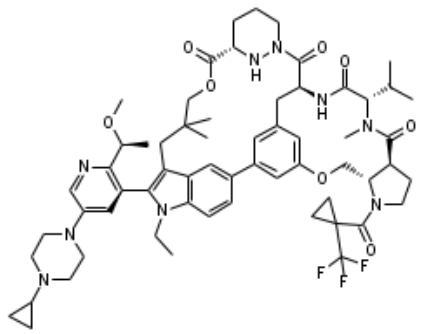
Ej. n.°	Estructura
A136	
A137	
A138	

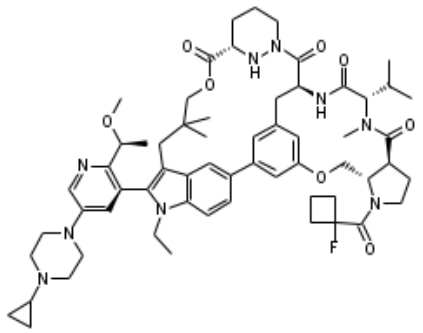
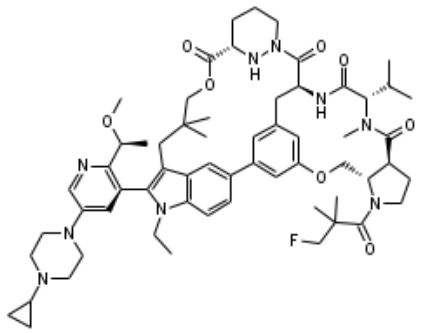
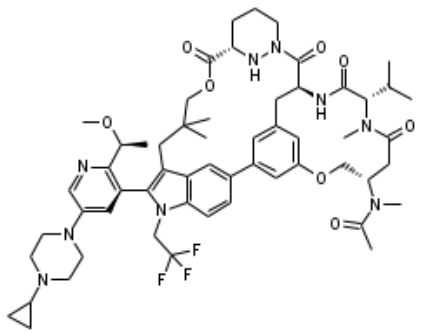
Ej. n.°	Estructura
A139	
A140	
A141	

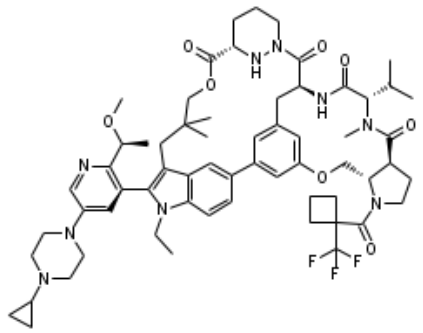
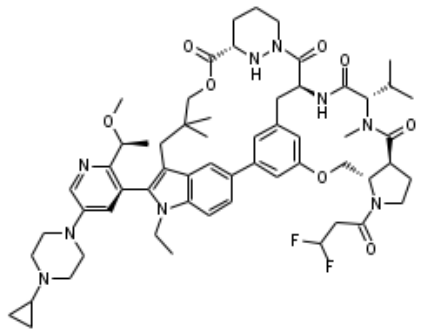
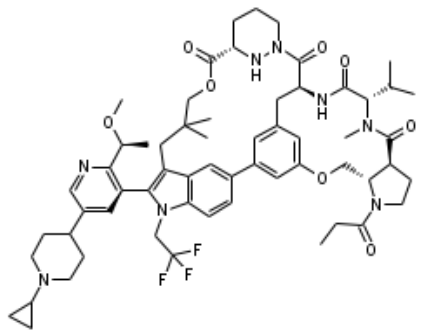
Ej. n.°	Estructura
A142	
A143	
A144	

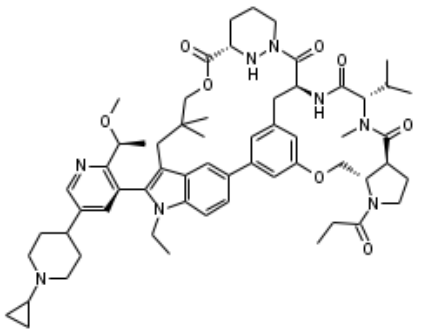
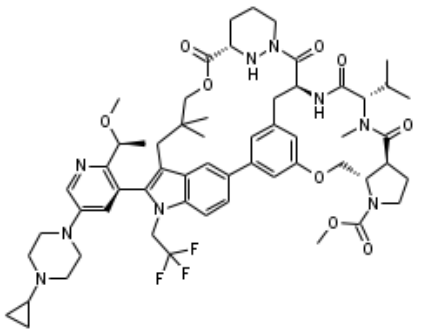
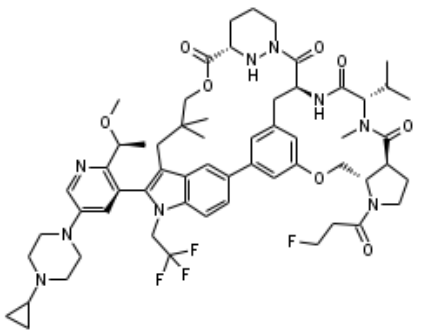
Ej. n.°	Estructura
A145	
A146	
A147	

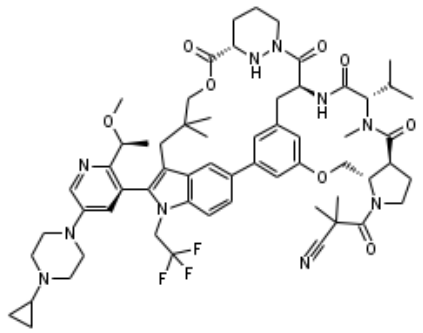
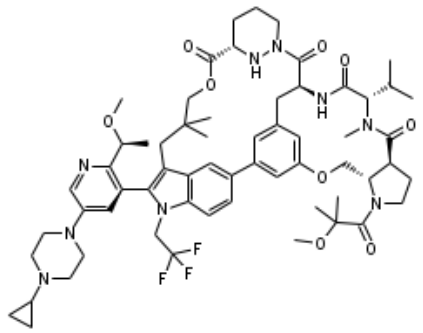
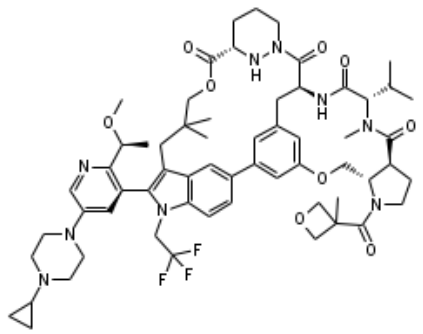
Ej. n.°	Estructura
A148	
A149	
A150	

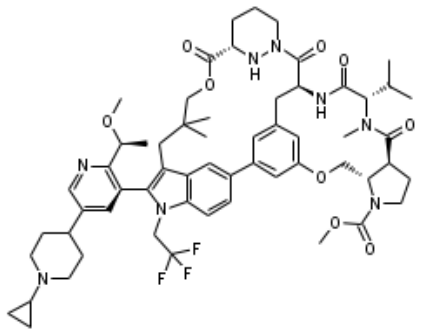
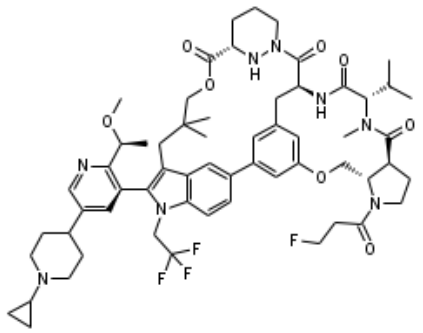
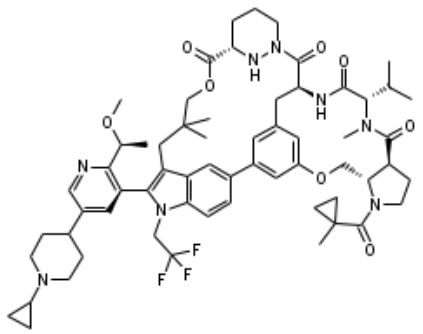
Ej. n.°	Estructura
A151	
A152	
A153	

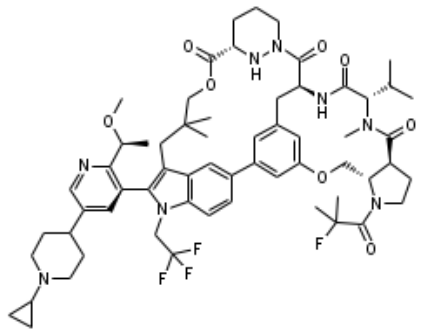
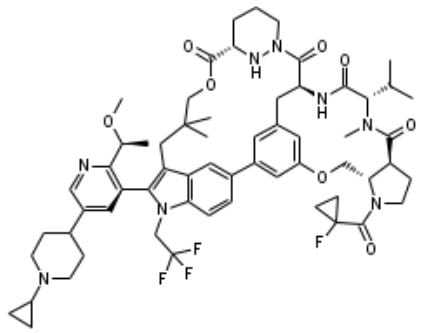
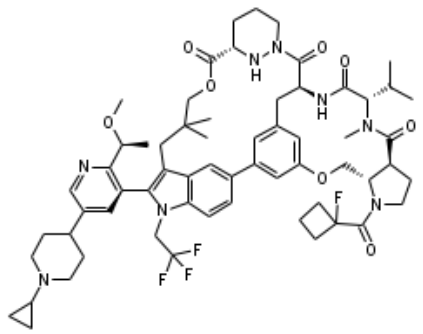
Ej. n.°	Estructura
A154	
A155	
A156	

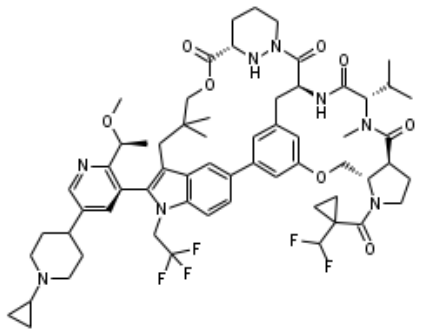
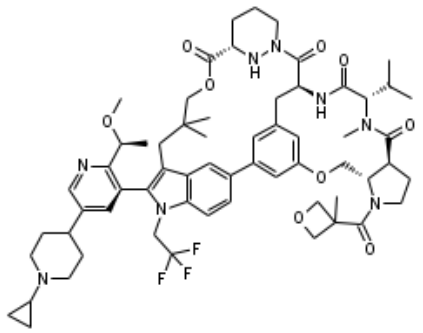
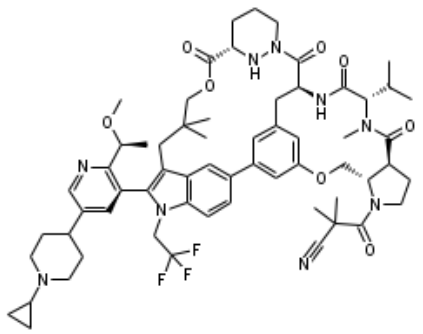
Ej. n.°	Estructura
A157	
A158	
A159	

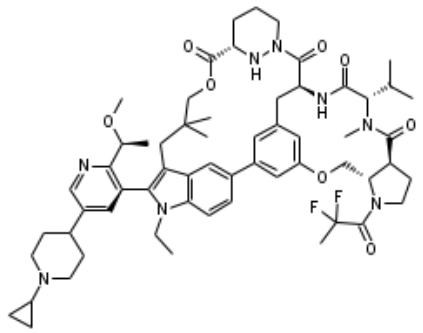
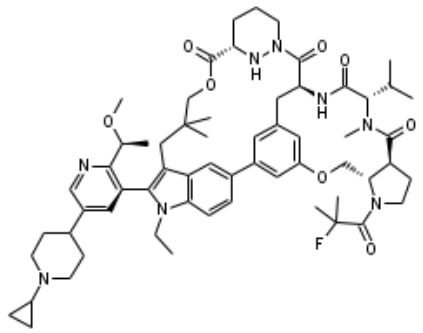
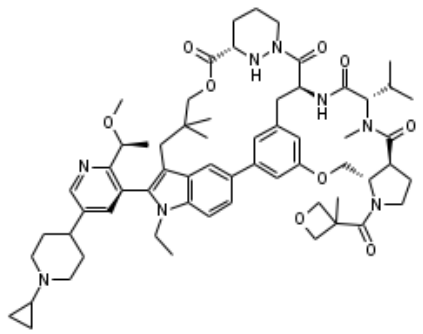
Ej. n.°	Estructura
A160	
A161	
A162	

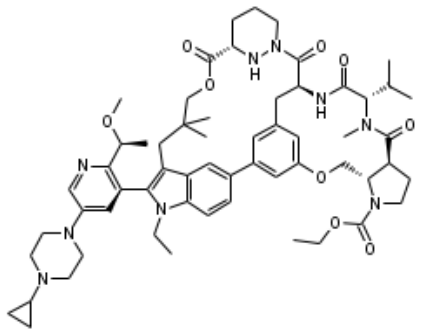
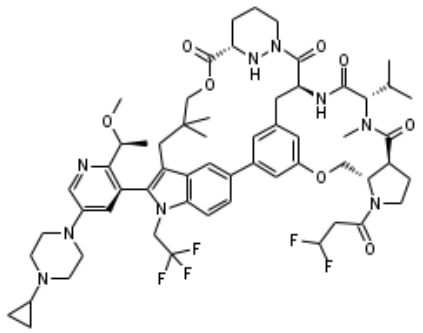
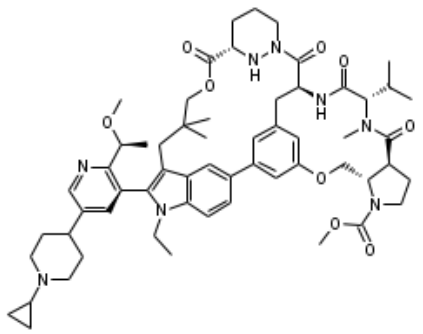
Ej. n.°	Estructura
A163	
A164	
A165	

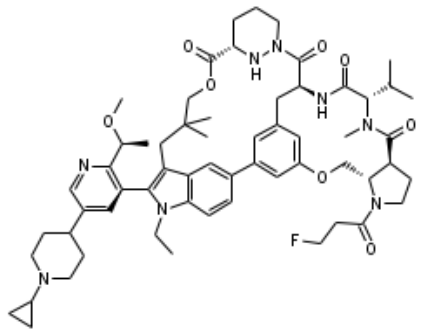
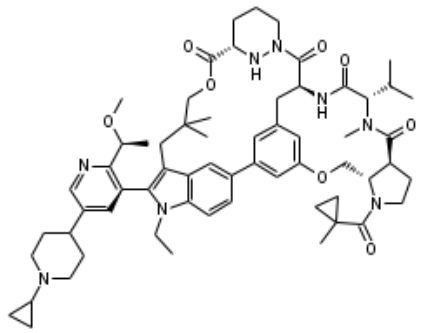
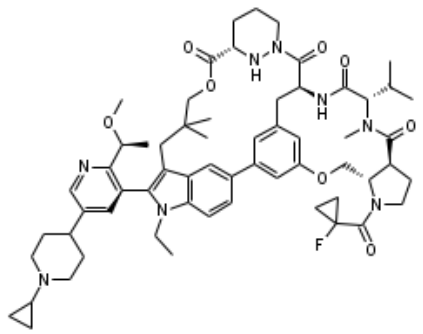
Ej. n.°	Estructura
A166	
A167	
A168	

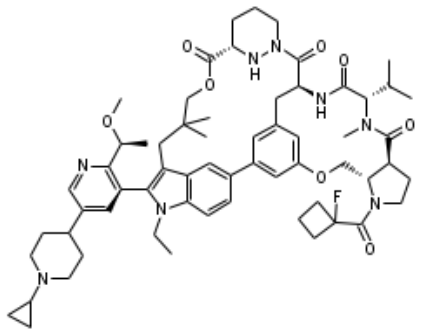
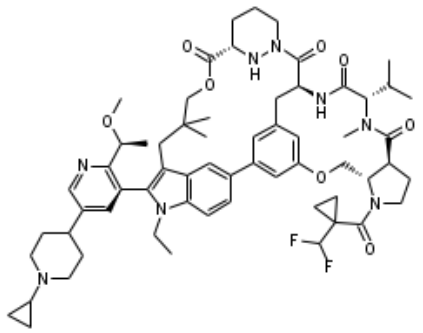
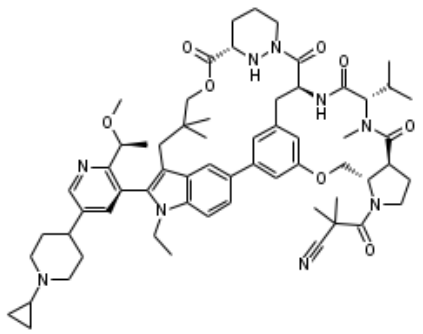
Ej. n.°	Estructura
A169	
A170	
A171	

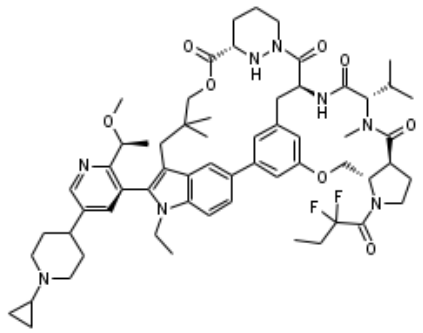
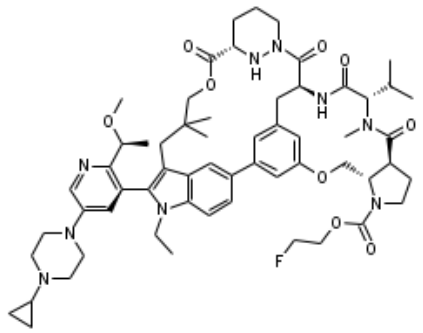
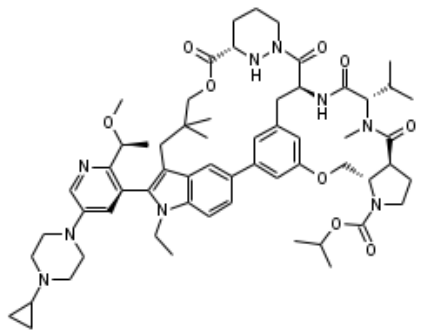
Ej. n.°	Estructura
A172	
A173	
A174	

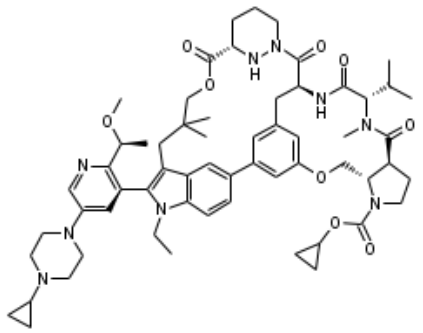
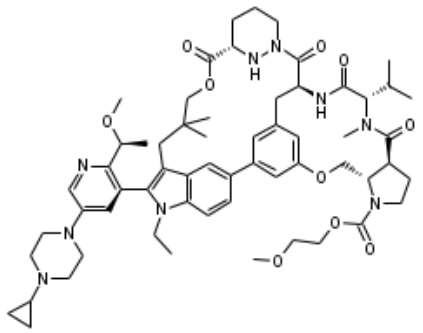
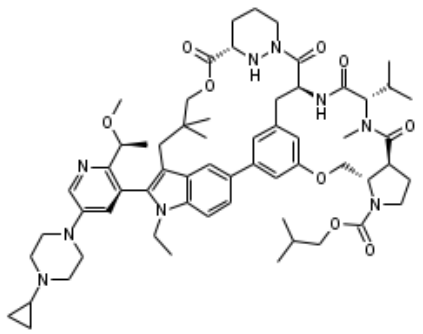
Ej. n.°	Estructura
A175	
A176	
A177	

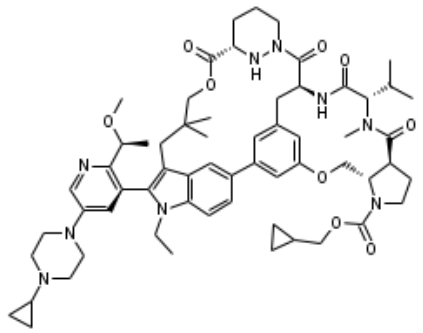
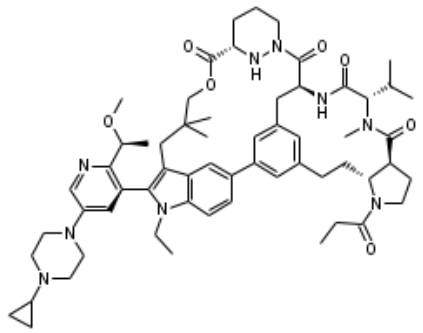
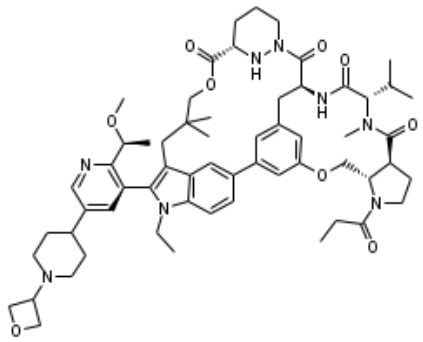
Ej. n.°	Estructura
A178	
A179	
A180	

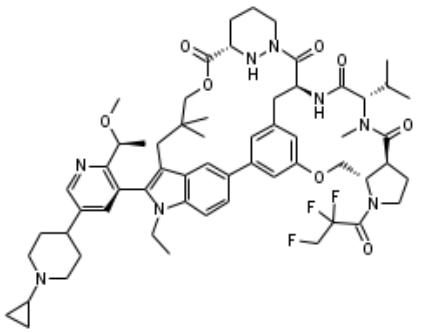
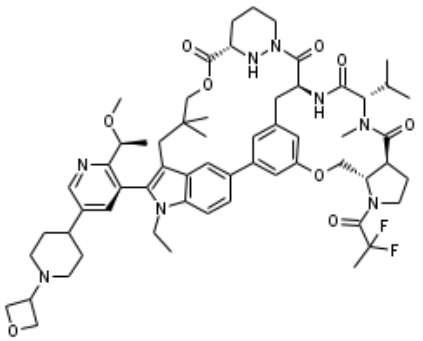
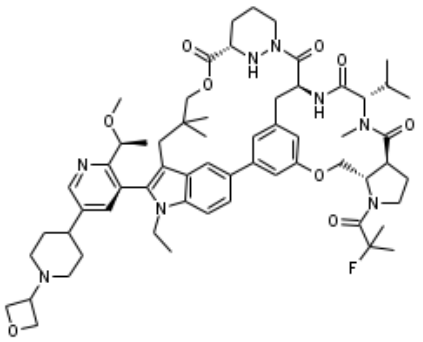
Ej. n.°	Estructura
A181	
A182	
A183	

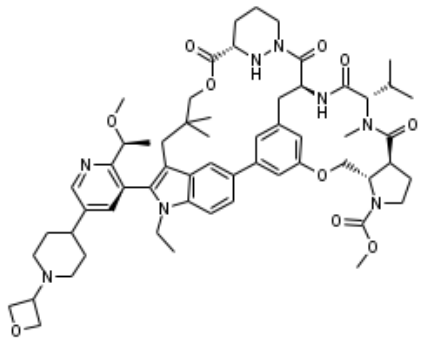
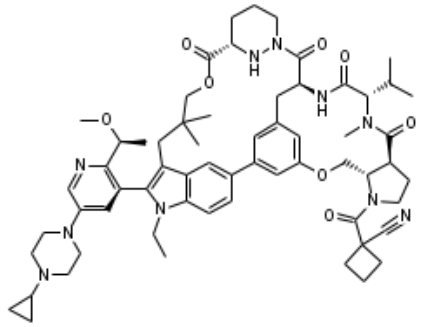
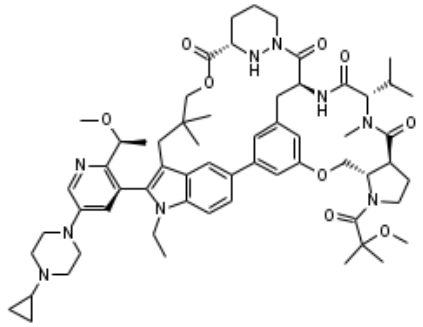
Ej. n.°	Estructura
A184	
A185	
A186	

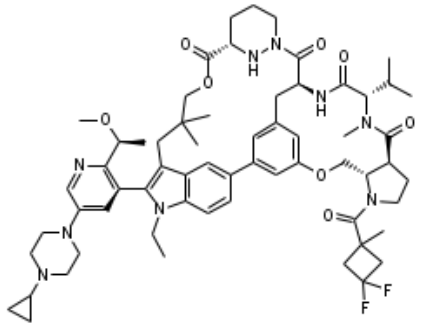
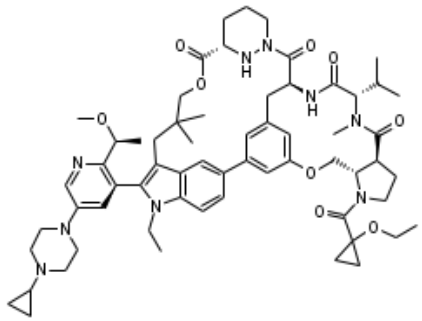
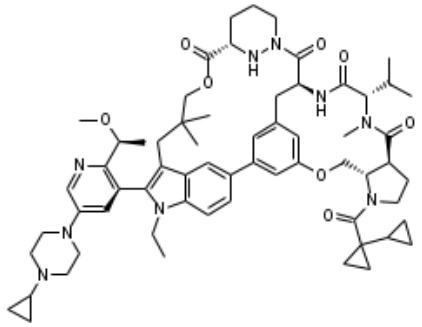
Ej. n.°	Estructura
A187	
A188	
A189	

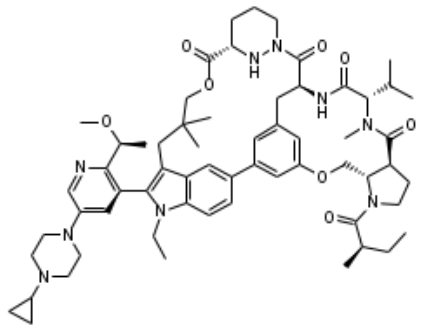
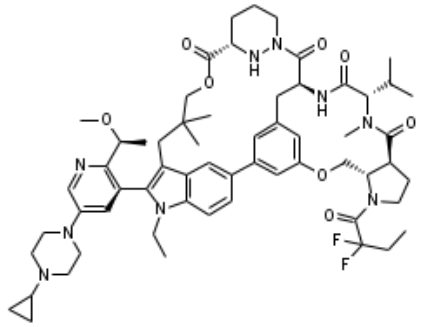
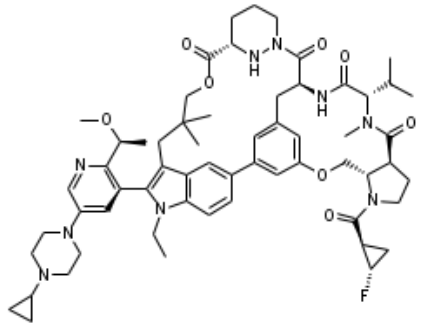
Ej. n.°	Estructura
A190	
A191	
A192	

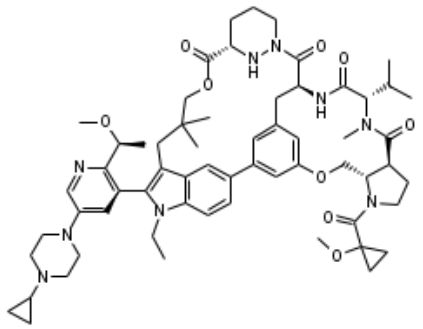
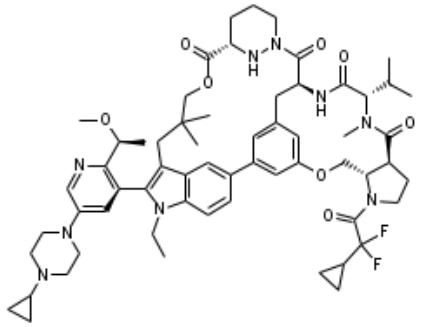
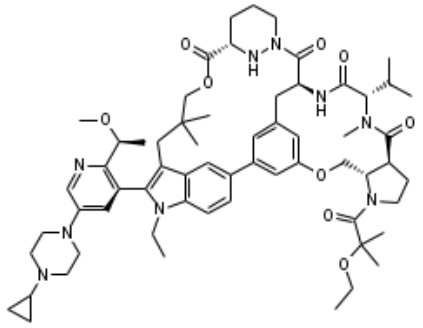
Ej. n.°	Estructura
A193	
A194	
A195	

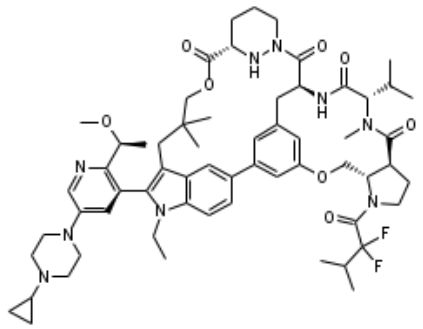
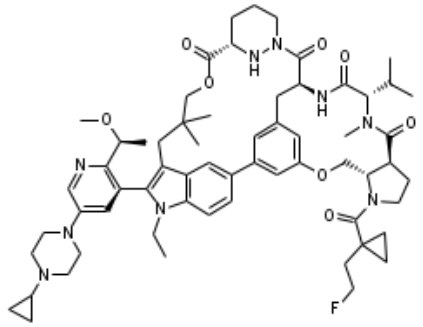
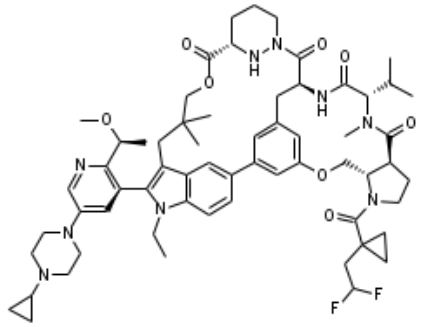
Ej. n.°	Estructura
A196	
A197	
A198	

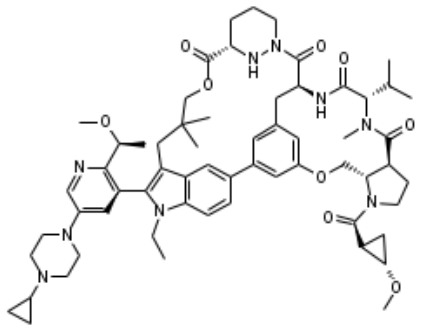
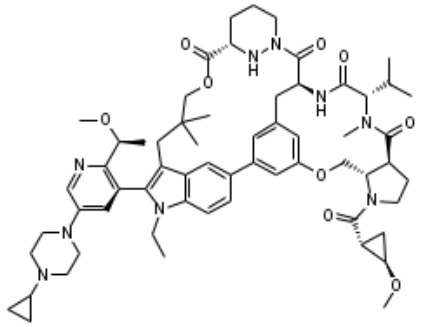
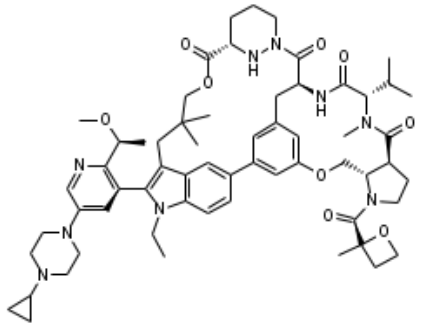
Ej. n.°	Estructura
A199	
A200	
A201	

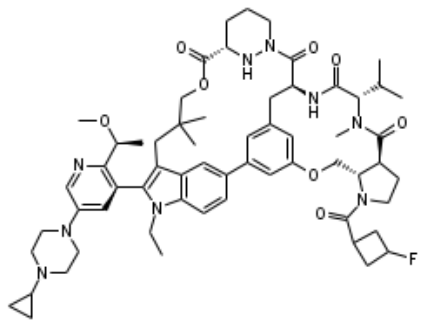
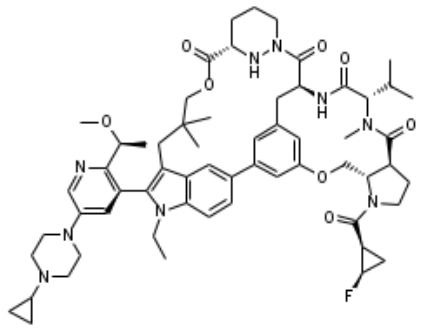
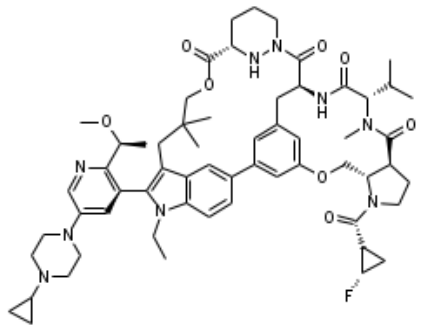
Ej. n.°	Estructura
A202	
A203	
A204	

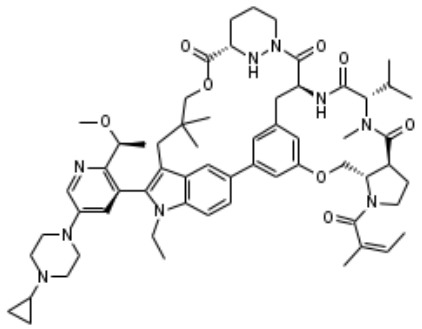
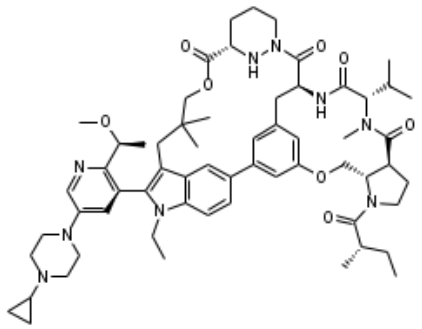
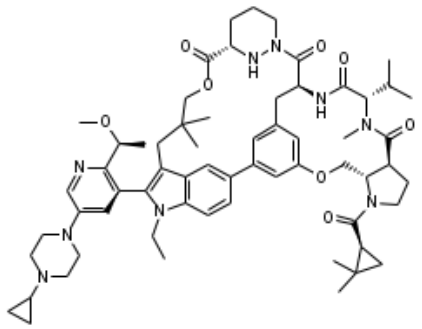
Ej. n.°	Estructura
A205	
A206	
A207	

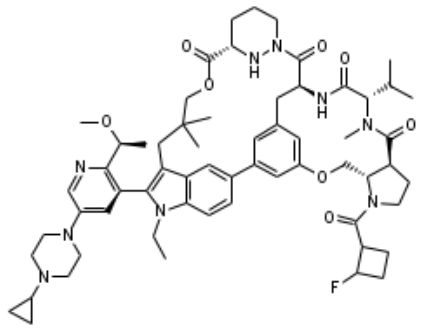
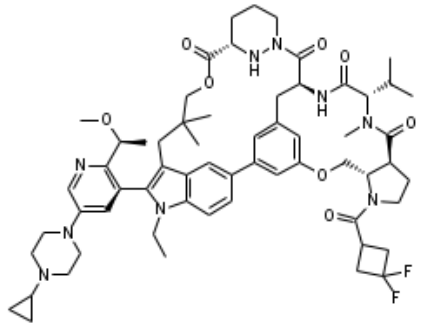
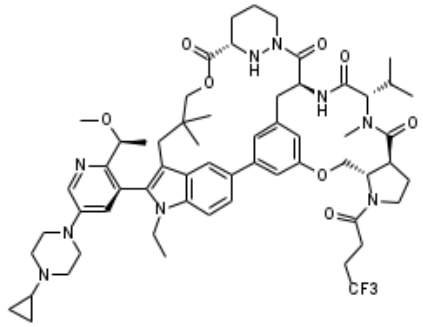
Ej. n.°	Estructura
A208	
A209	
A210	

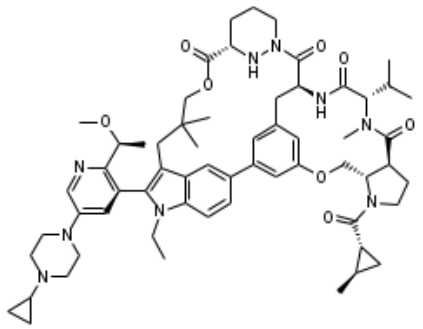
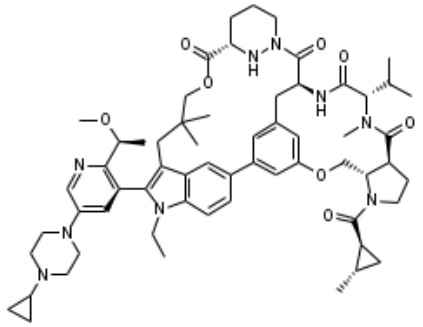
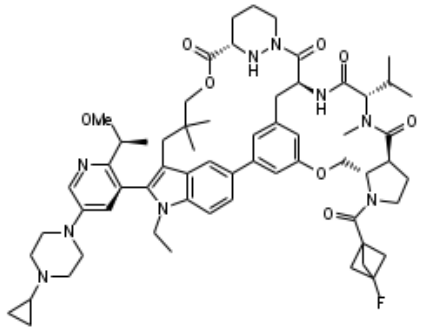
Ej. n.°	Estructura
A211	
A212	
A213	

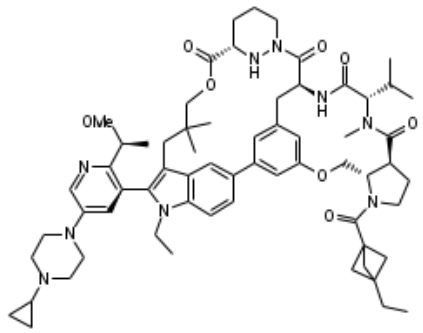
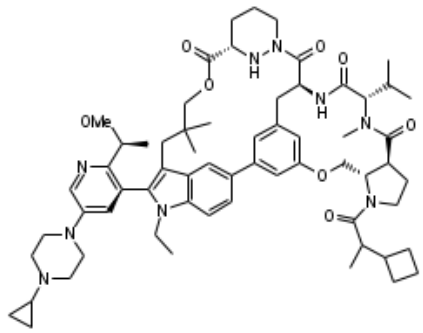
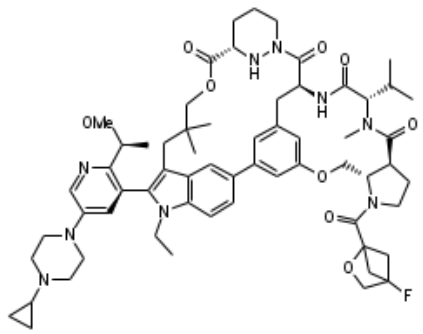
Ej. n.°	Estructura
A214	
A215	
A216	

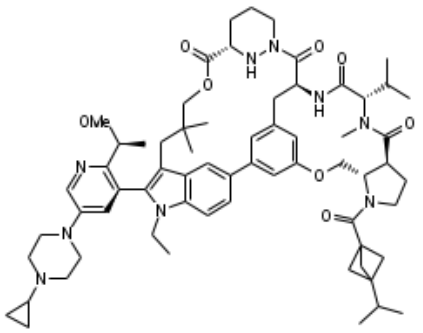
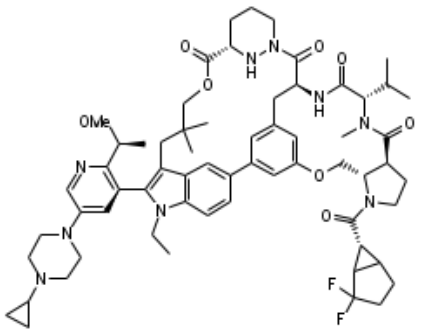
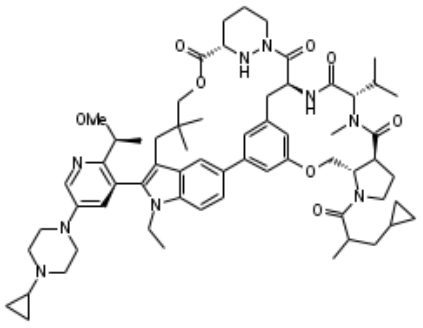
Ej. n.°	Estructura
A217	
A218	
A219	

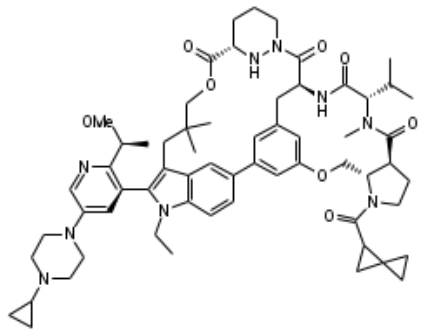
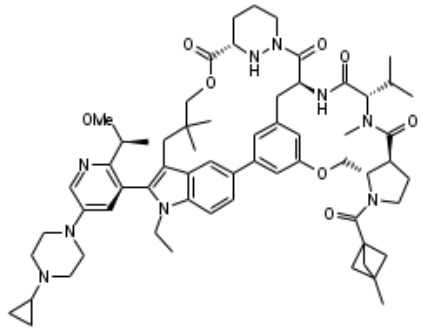
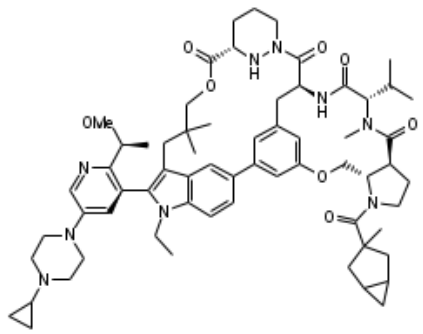
Ej. n.°	Estructura
A220	
A221	
A222	

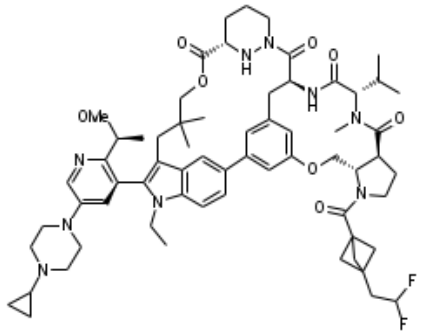
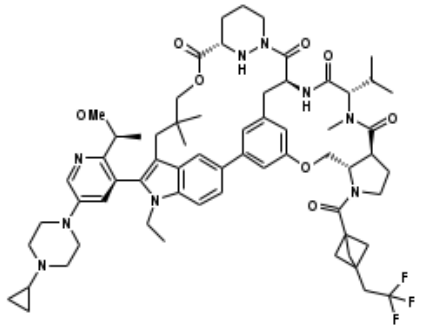
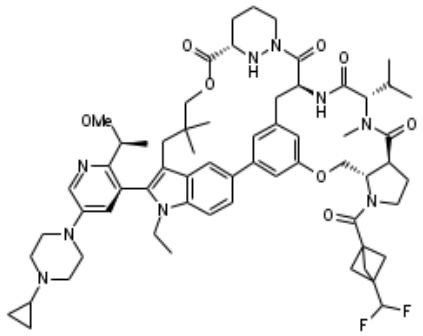
Ej. n.°	Estructura
A223	
A224	
A225	

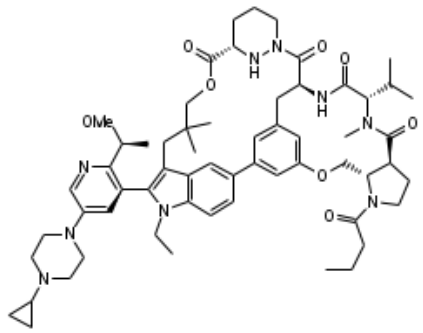
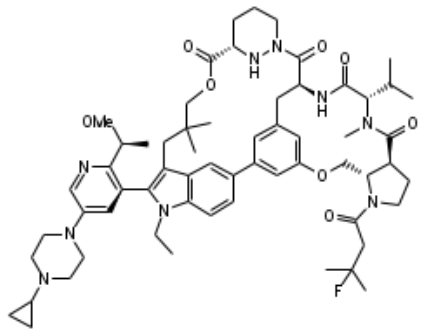
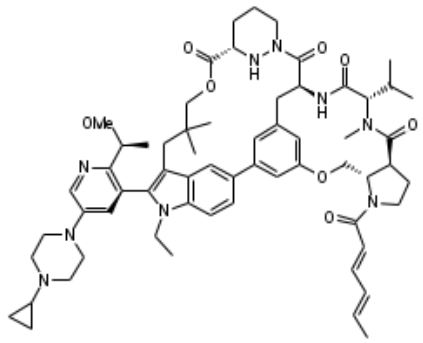
Ej. n.°	Estructura
A226	
A227	
A228	

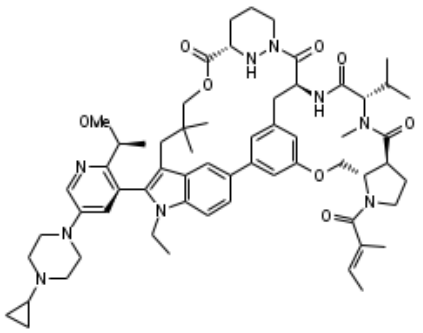
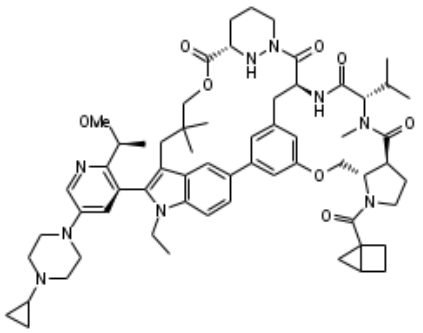
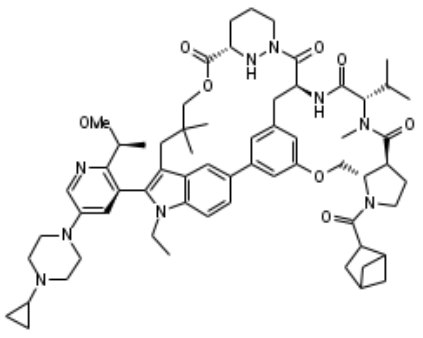
Ej. n.°	Estructura
A229	
A230	
A231	

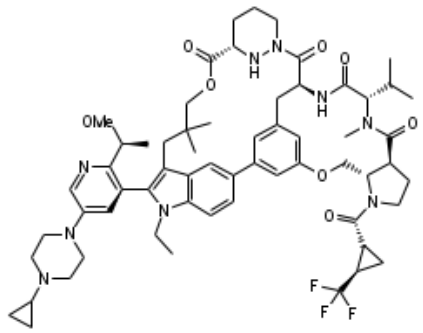
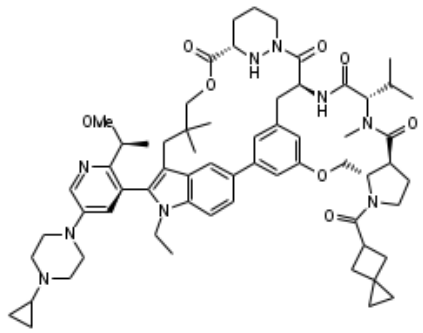
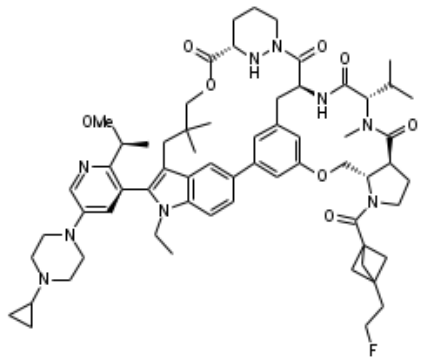
Ej. n.°	Estructura
A232	
A233	
A234	

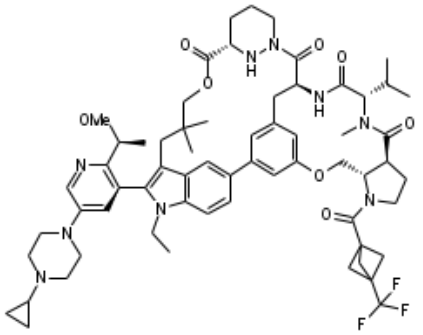
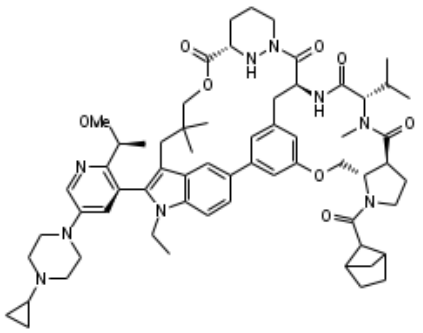
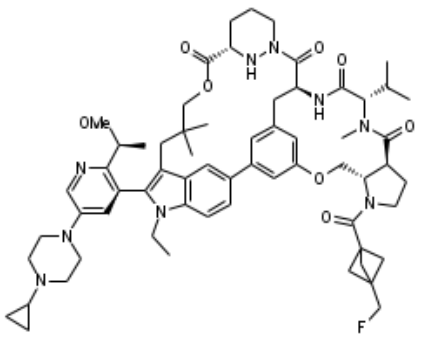
Ej. n.°	Estructura
A235	
A236	
A237	

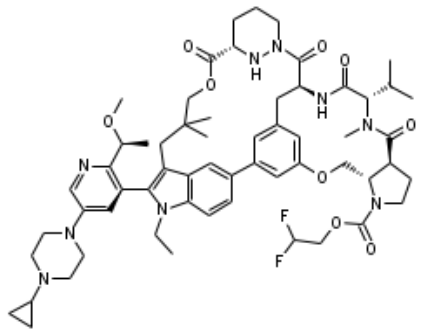
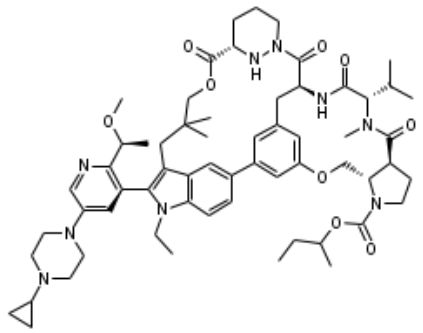
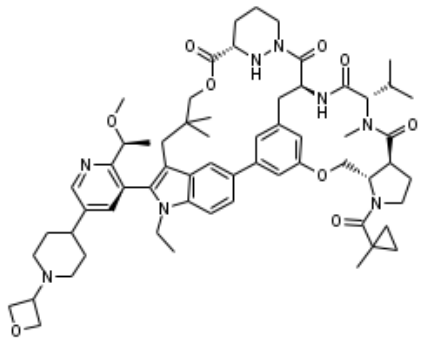
Ej. n.°	Estructura
A238	
A239	
A240	

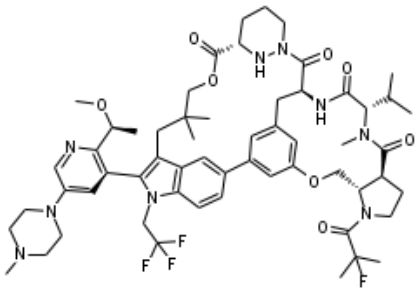
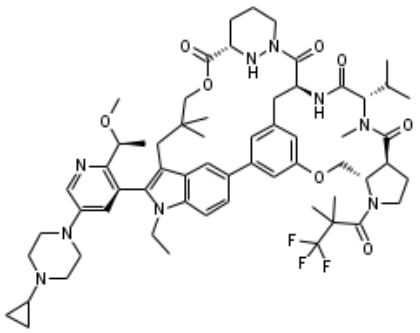
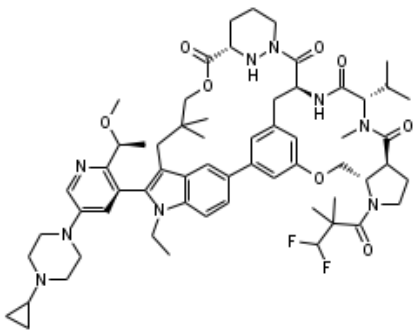
Ej. n.°	Estructura
A241	
A242	
A243	

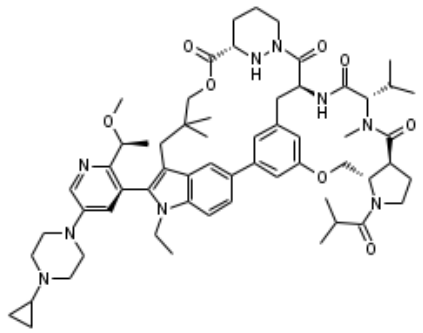
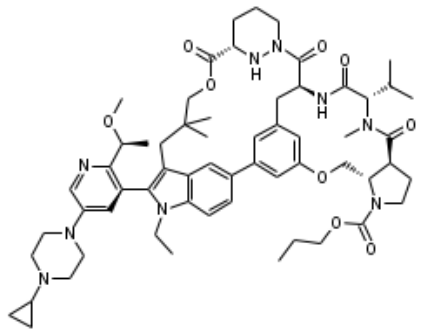
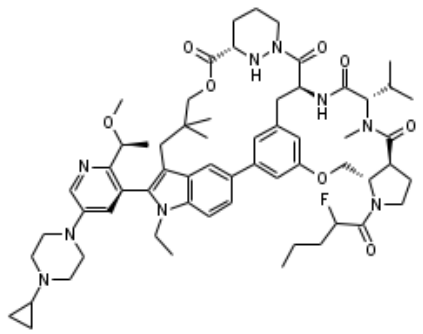
Ej. n.°	Estructura
A244	
A245	
A246	

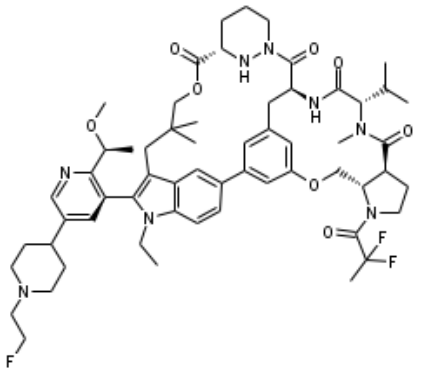
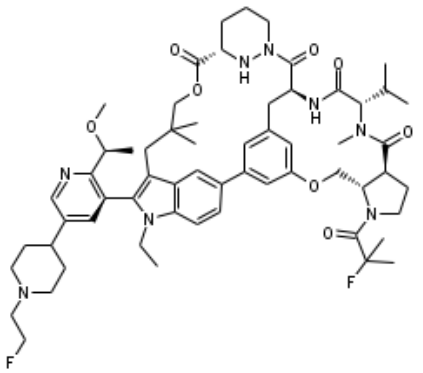
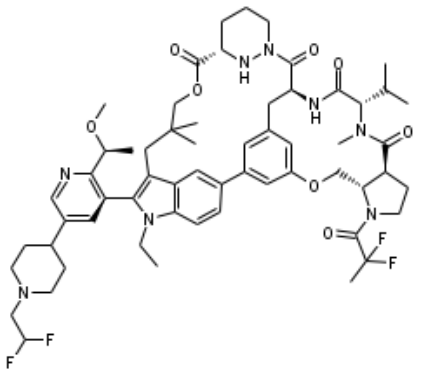
Ej. n.°	Estructura
A247	
A248	
A249	

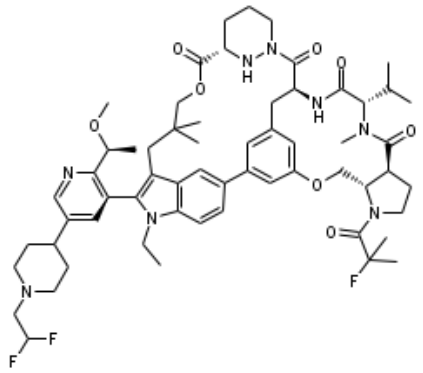
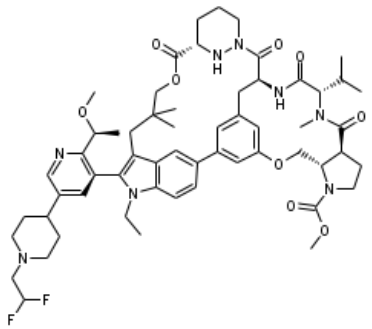
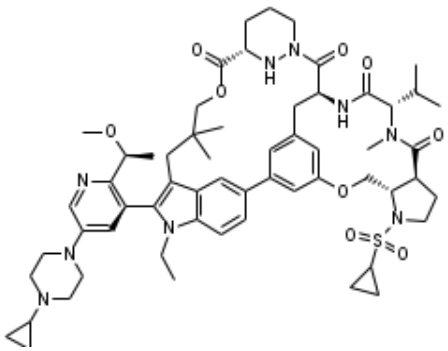
Ej. n.°	Estructura
A250	
A251	
A252	

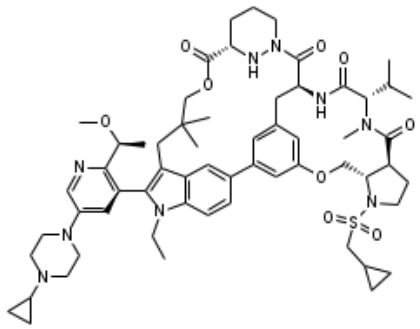
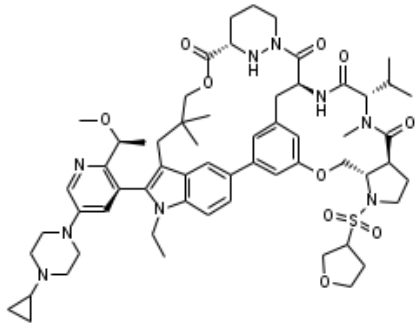
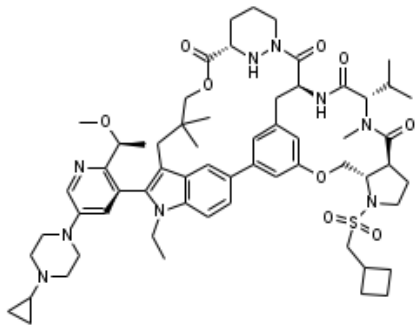
Ej. n.°	Estructura
A253	
A254	
A255	

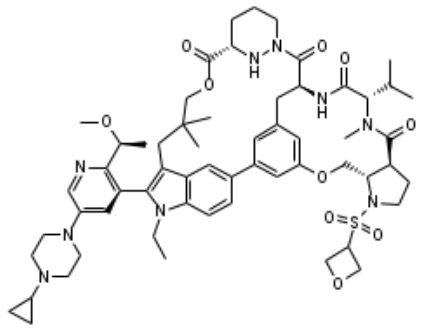
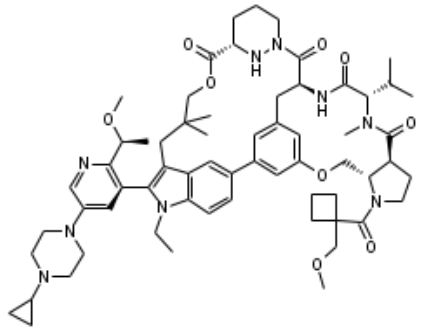
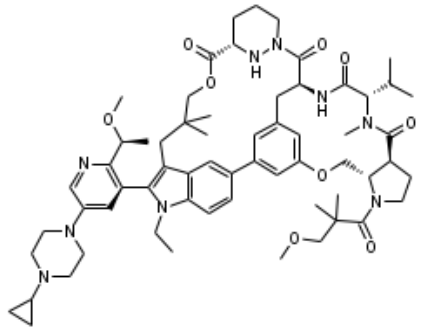
Ej. n.°	Estructura
A256	
A257	
A258	

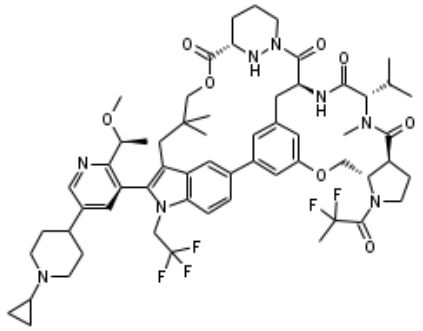
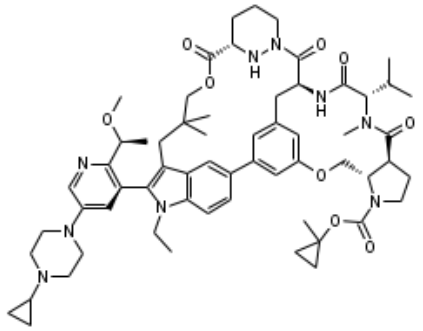
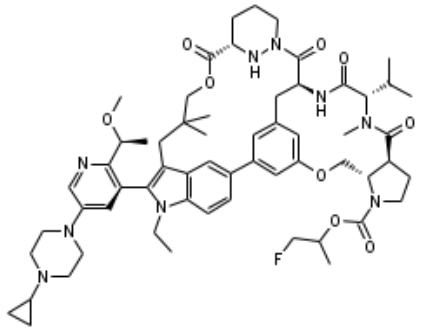
Ej. n.°	Estructura
A259	
A260	
A261	

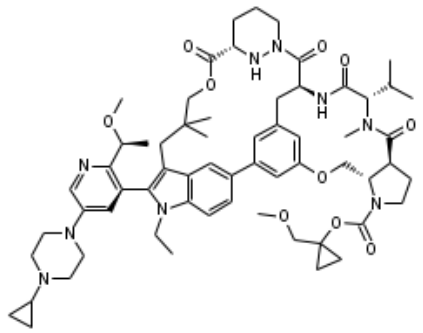
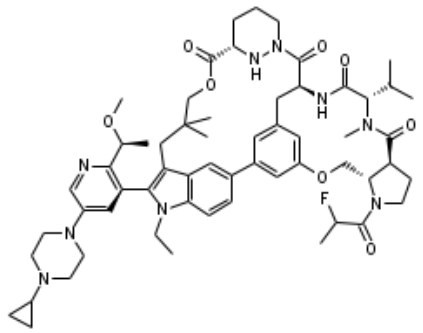
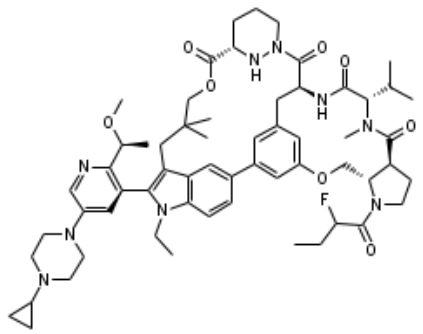
Ej. n.°	Estructura
A262	
A263	
A264	

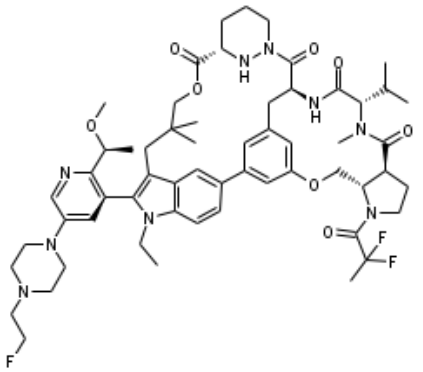
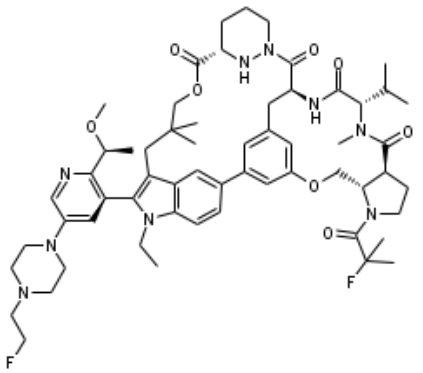
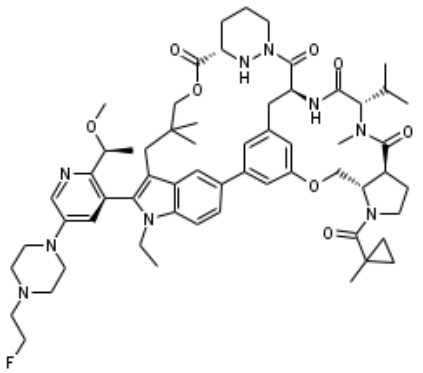
Ej. n.°	Estructura
A265	
A266	
A267	

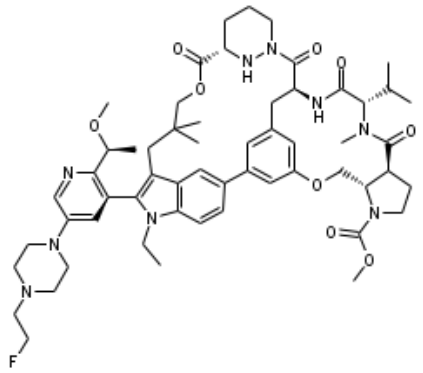
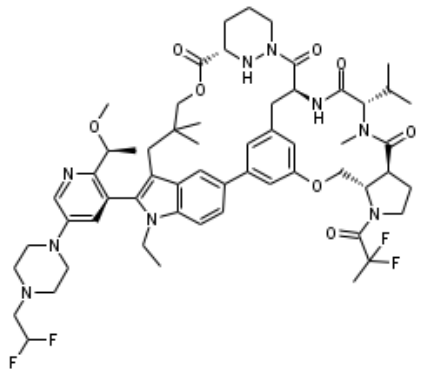
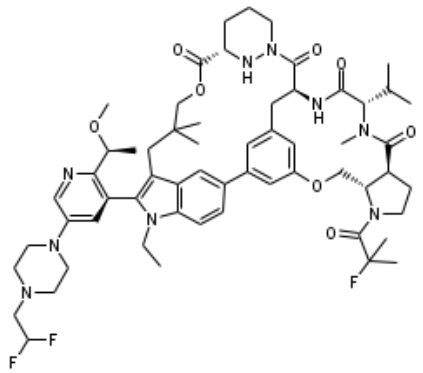
Ej. n.°	Estructura
A268	
A269	
A270	

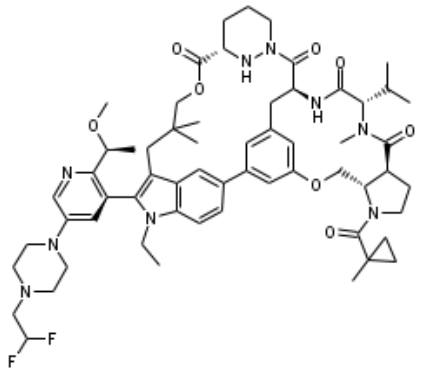
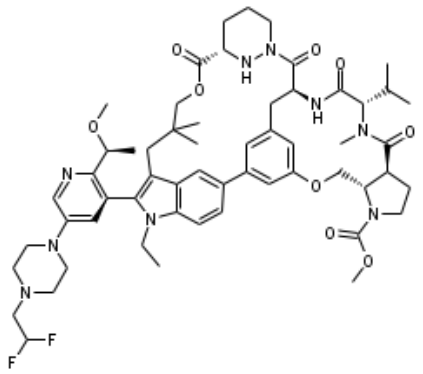
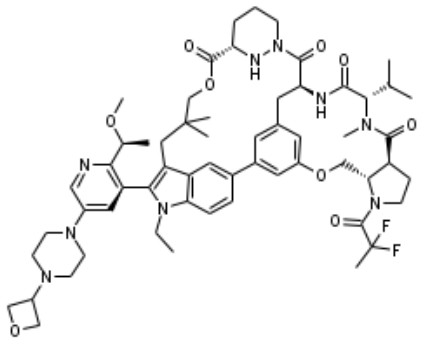
Ej. n.°	Estructura
A271	
A272	
A273	

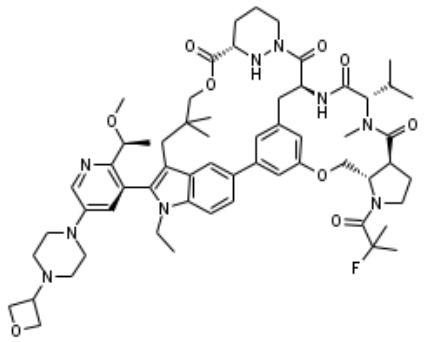
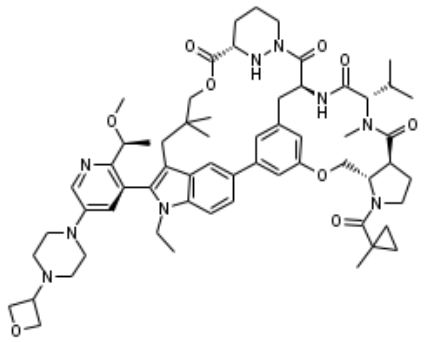
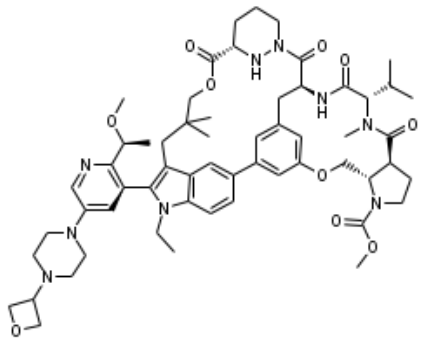
Ej. n.°	Estructura
A274	
A275	
A276	

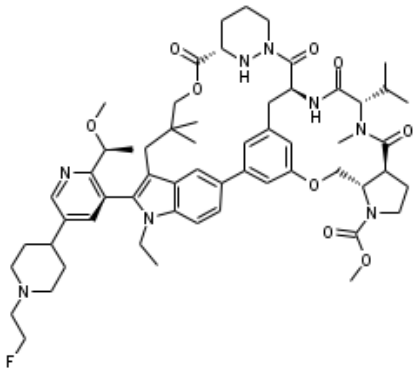
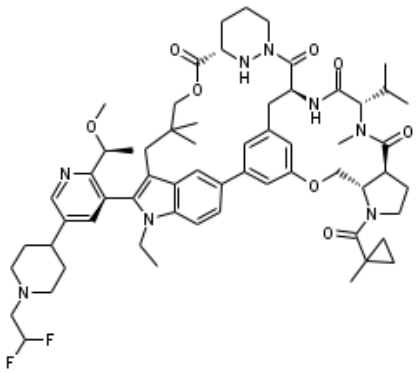
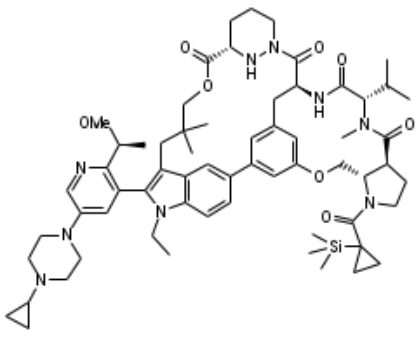
Ej. n.°	Estructura
A277	
A278	
A279	

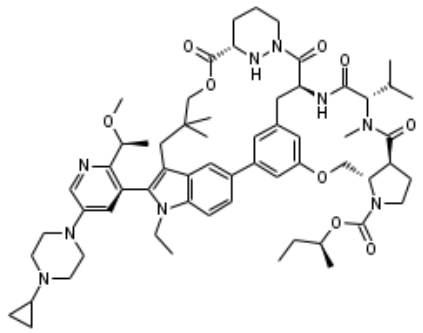
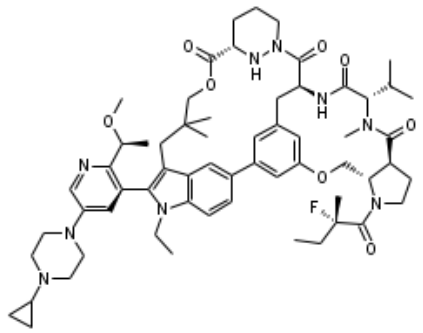
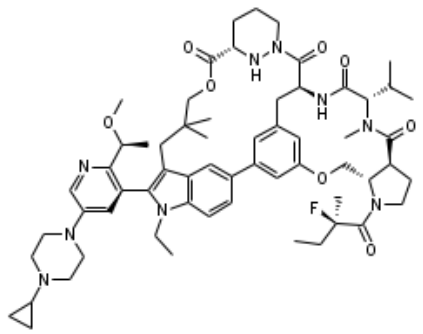
Ej. n.°	Estructura
A280	
A281	
A282	

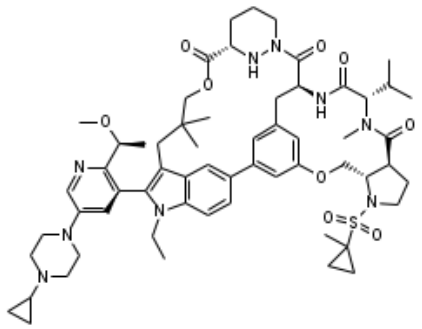
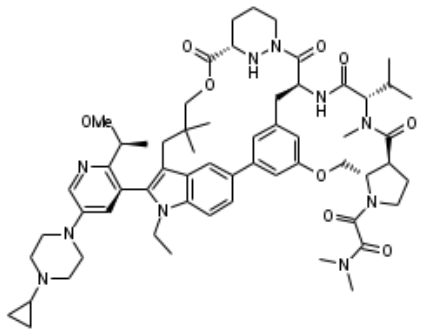
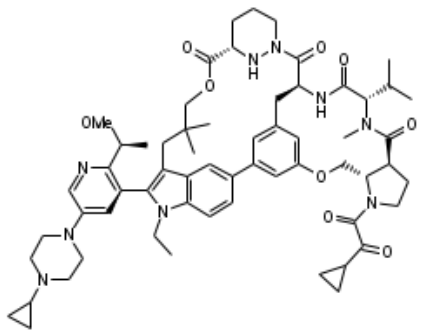
Ej. n.°	Estructura
A283	
A284	
A285	

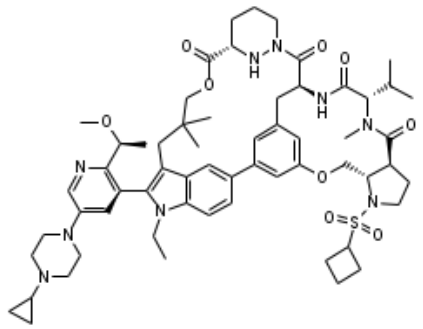
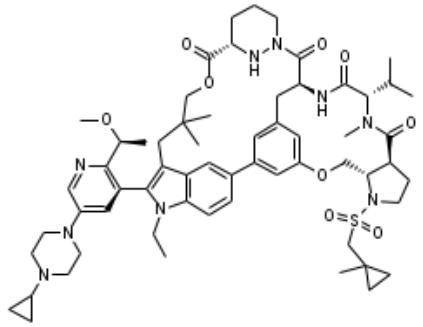
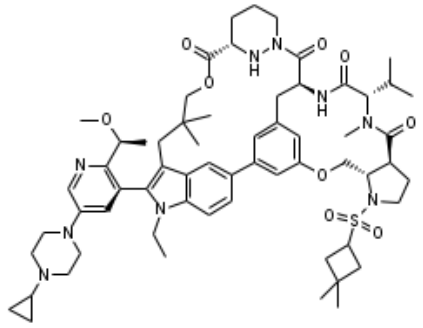
Ej. n.°	Estructura
A286	
A287	
A288	

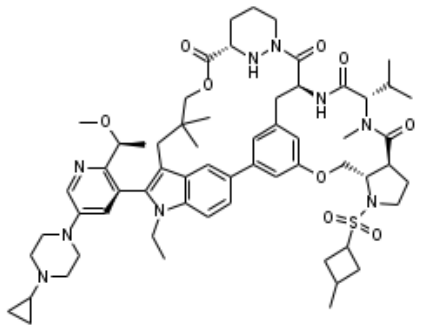
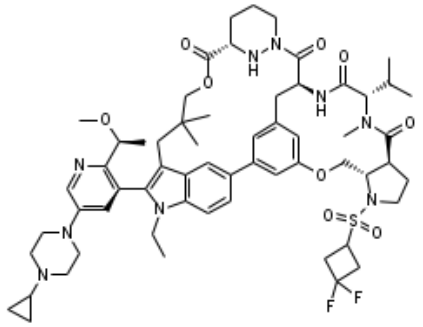
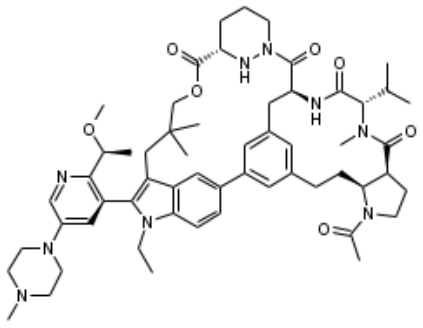
Ej. n.°	Estructura
A289	
A290	
A291	

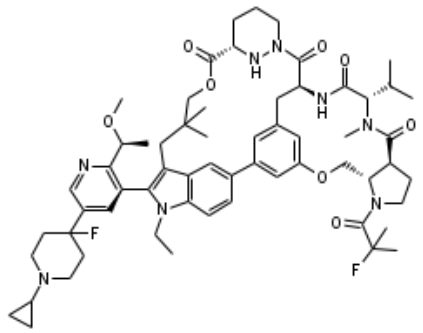
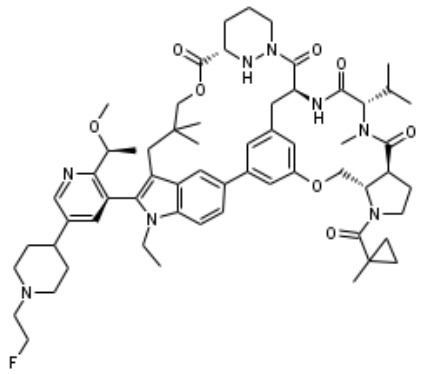
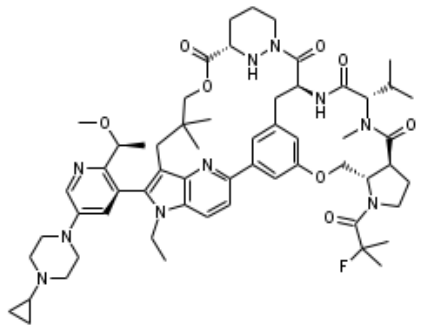
Ej. n.°	Estructura
A292	
A293	
A295	

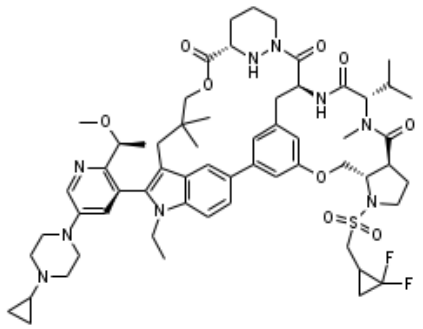
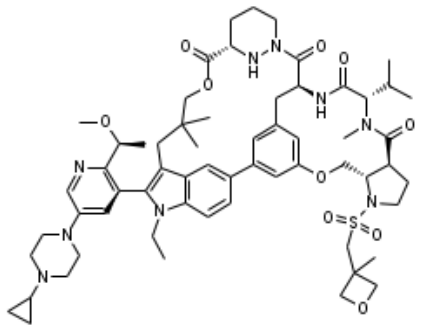
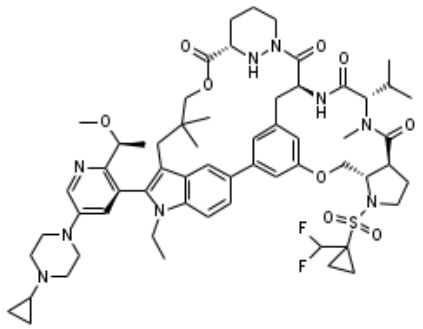
Ej. n.°	Estructura
A296	
A297	
A298	

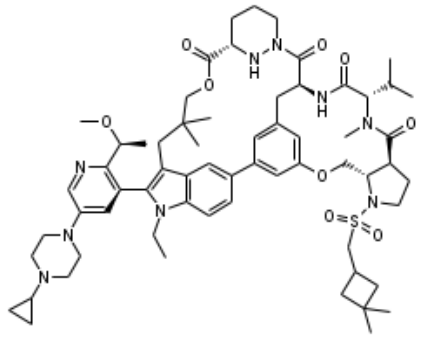
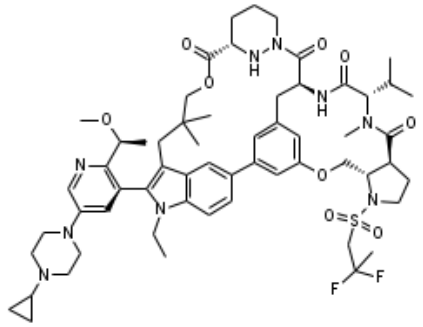
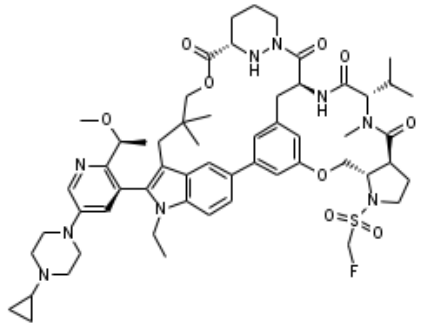
Ej. n.°	Estructura
A299	
A300	
A301	

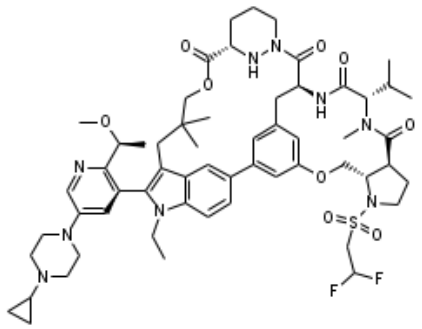
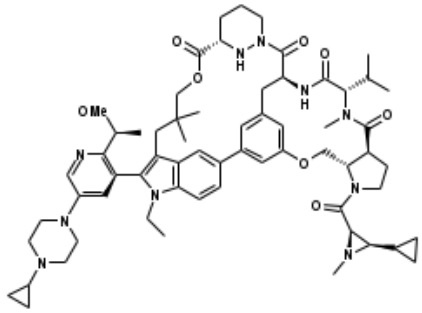
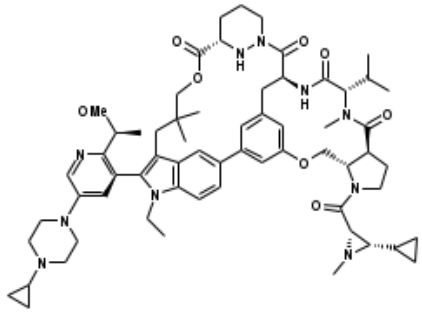
Ej. n.°	Estructura
A302	
A303	
A304	

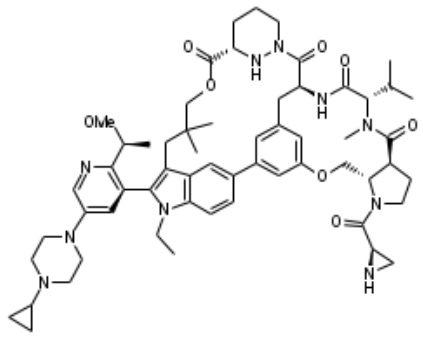
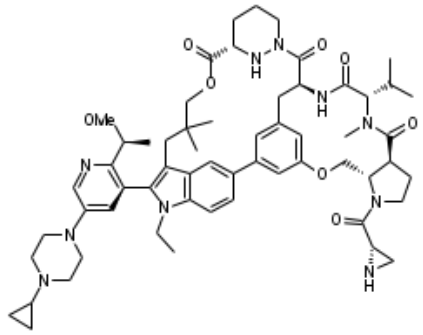
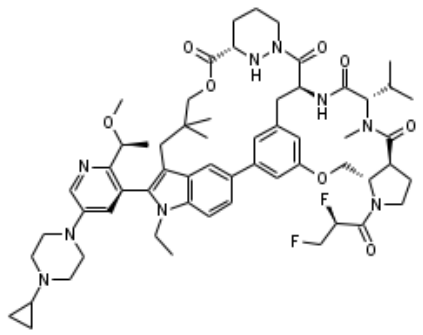
Ej. n.°	Estructura
A305	
A306	
A307	

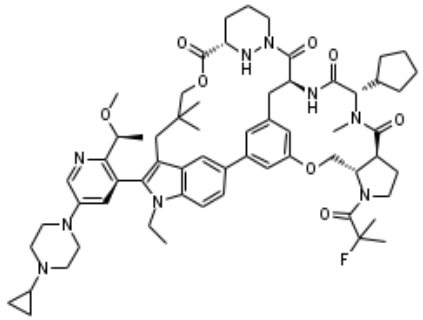
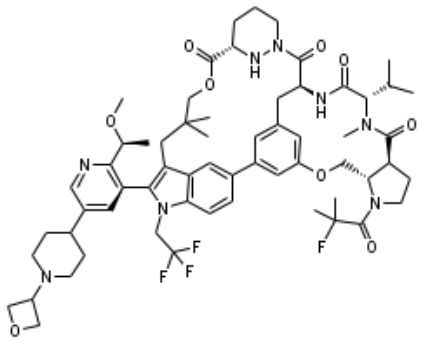
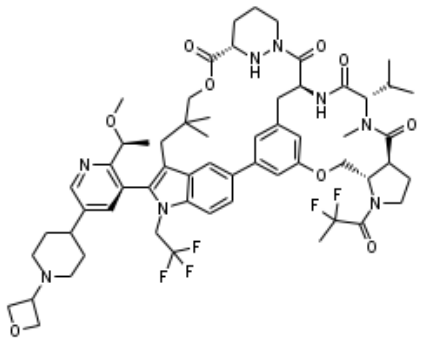
Ej. n.°	Estructura
A308	
A309	
A310	

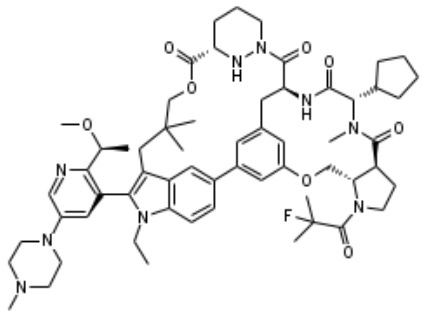
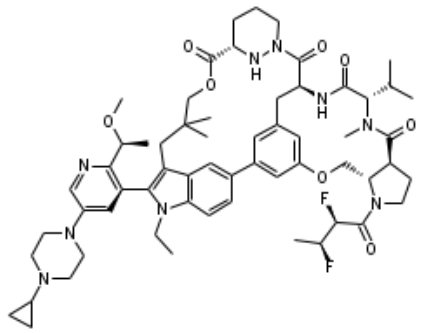
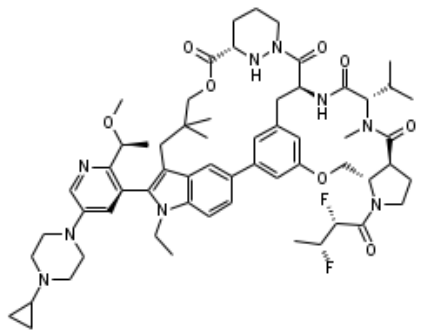
Ej. n.°	Estructura
A311	
A312	
A313	

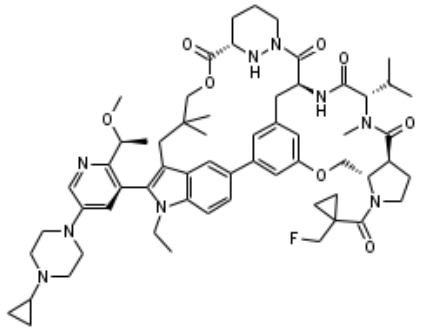
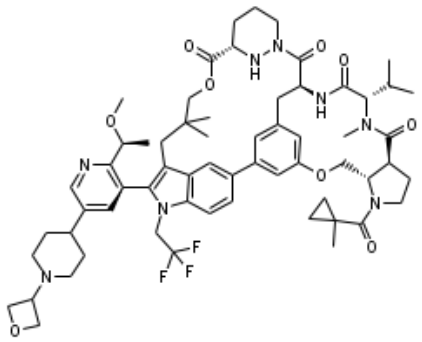
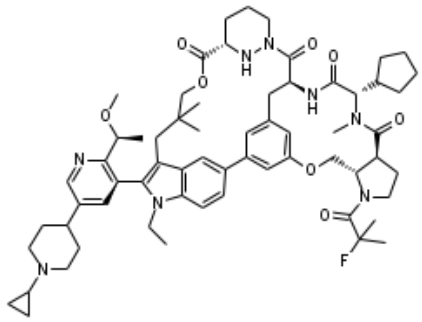
Ej. n.°	Estructura
A314	
A315	
A316	

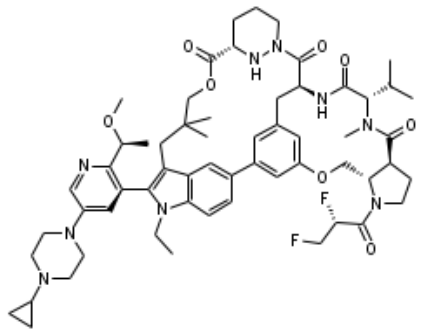
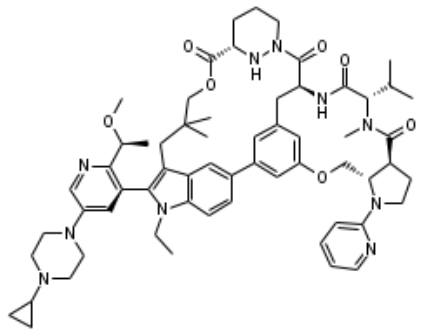
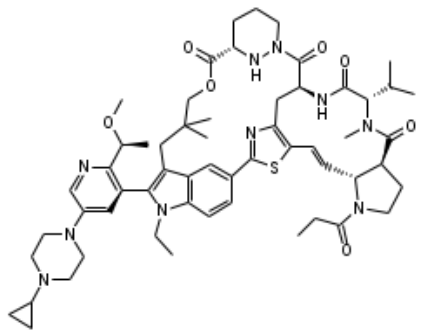
Ej. n.°	Estructura
A317	
A318	
A319	

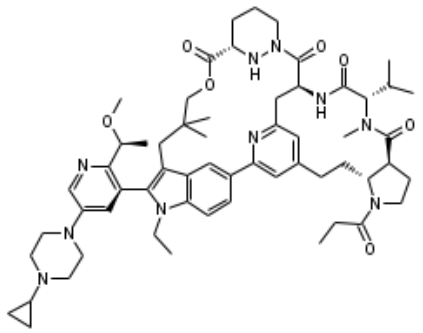
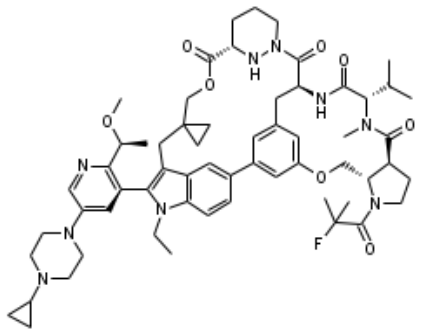
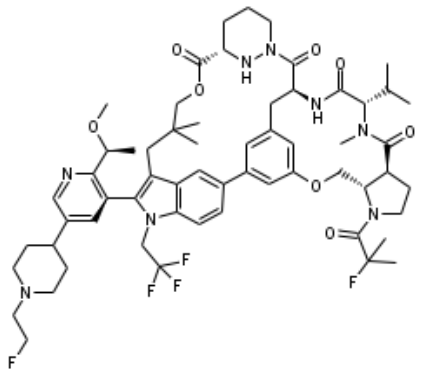
Ej. n.°	Estructura
A320	
A321	
A322	

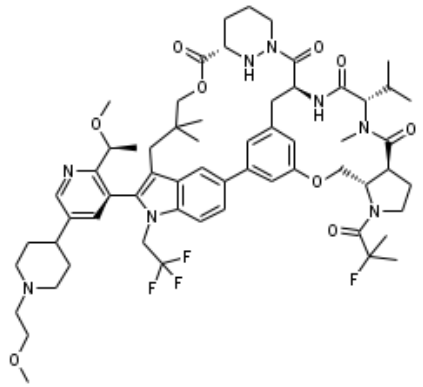
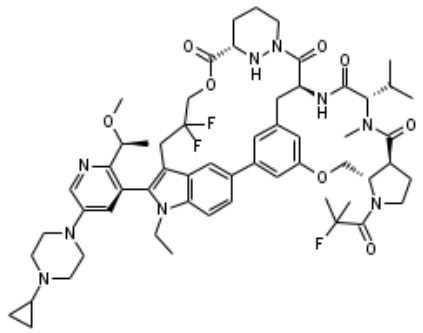
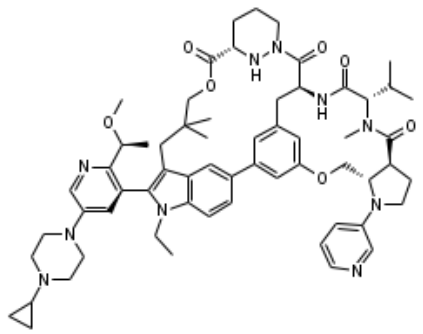
Ej. n.°	Estructura
A323	
A324	
A325	

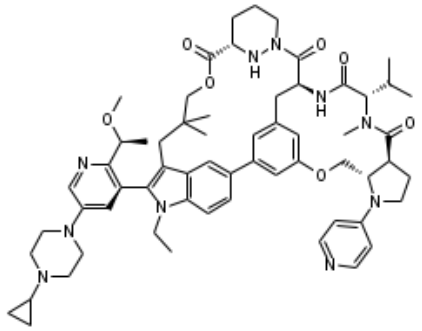
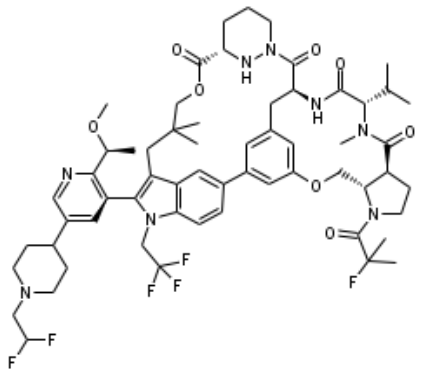
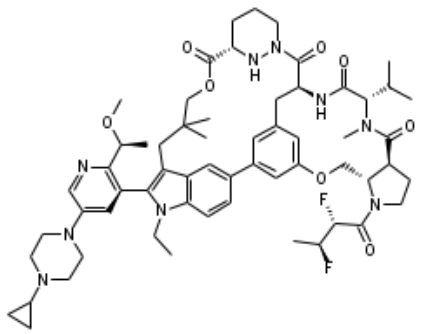
Ej. n.°	Estructura
A326	
A327	
A328	

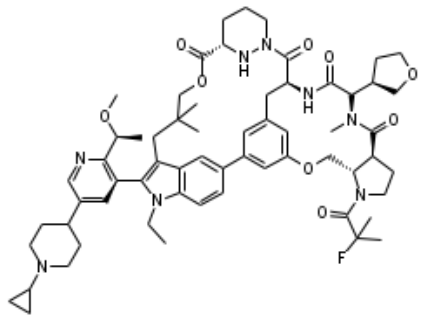
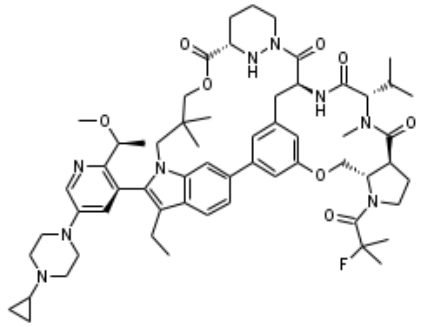
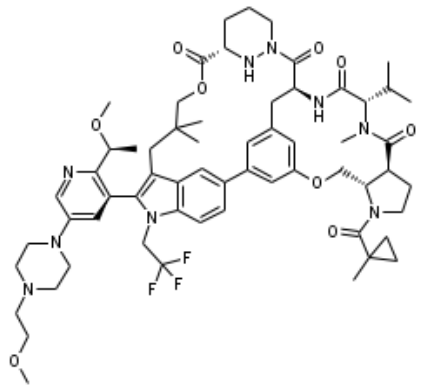
Ej. n.°	Estructura
A329	
A330	
A331	

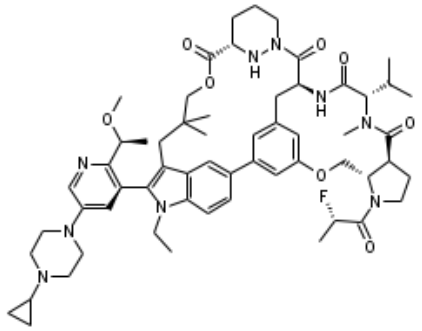
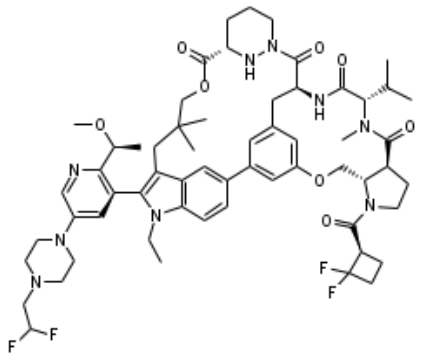
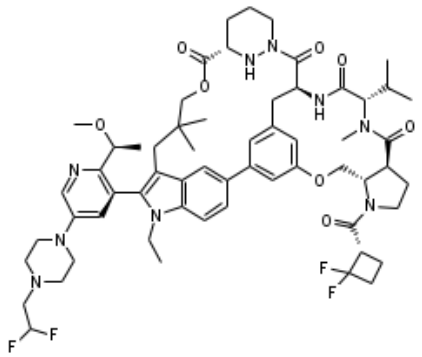
Ej. n.°	Estructura
A332	
A333	
A334	

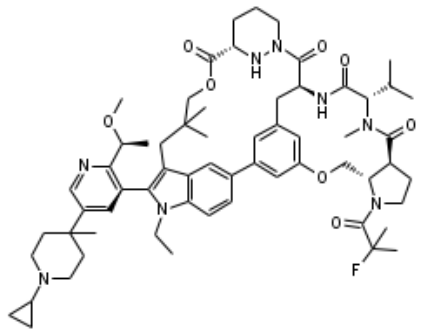
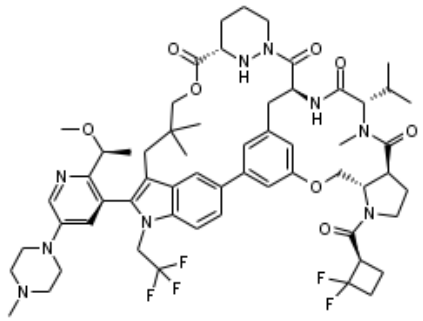
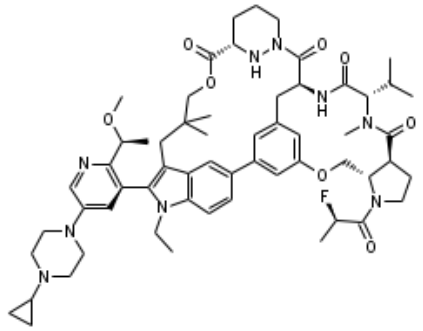
Ej. n.°	Estructura
A335	
A336	
A337	

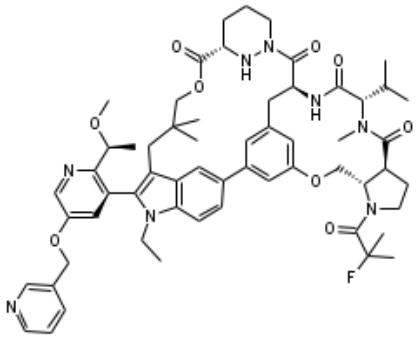
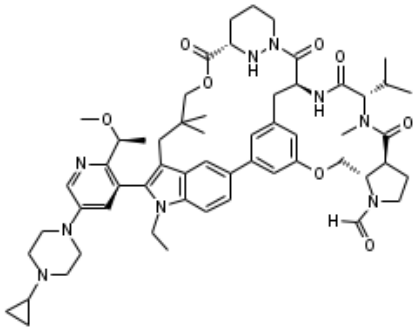
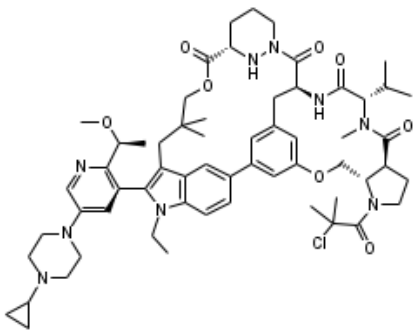
Ej. n.°	Estructura
A338	
A340	
A341	

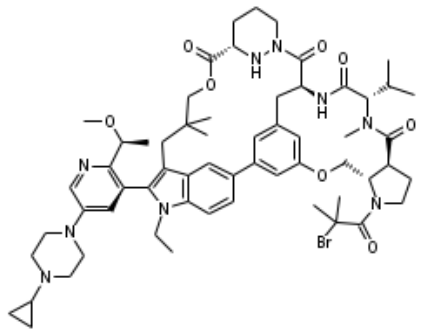
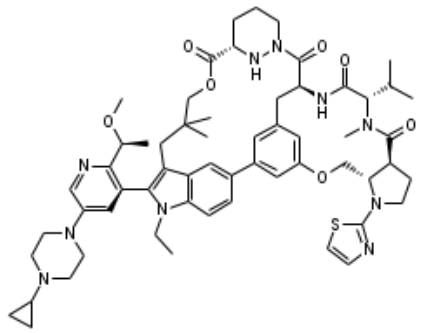
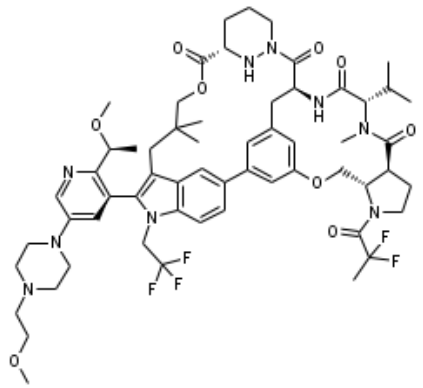
Ej. n.°	Estructura
A342	
A343	
A344	

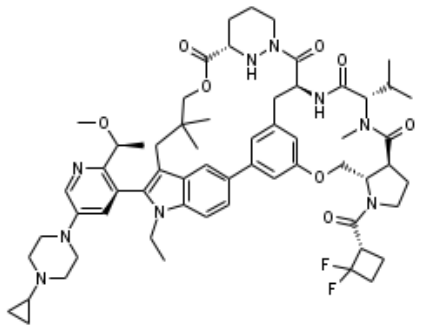
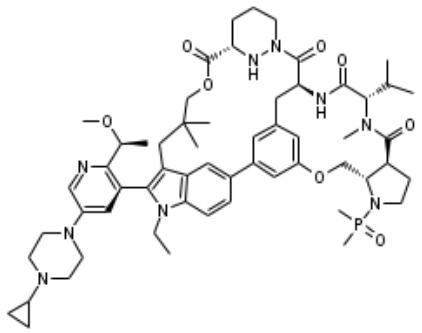
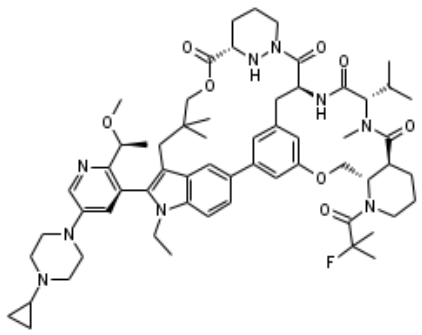
Ej. n.°	Estructura
A345	
A346	
A347	

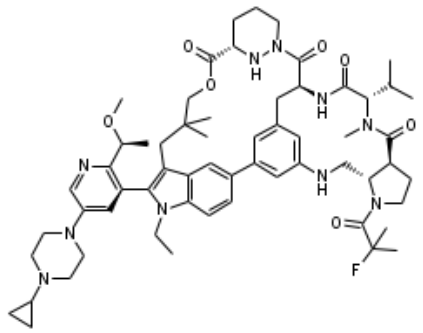
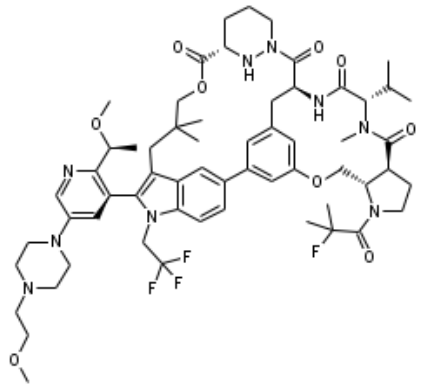
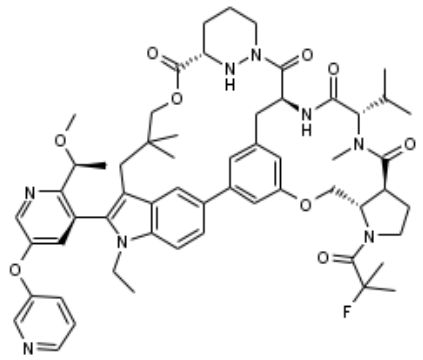
Ej. n.°	Estructura
A348	
A349	
A350	

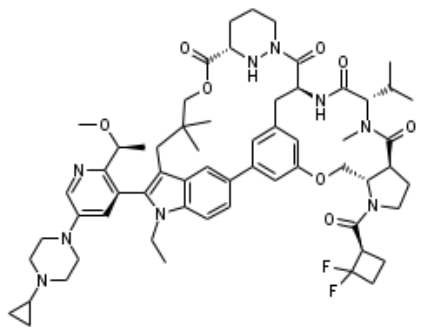
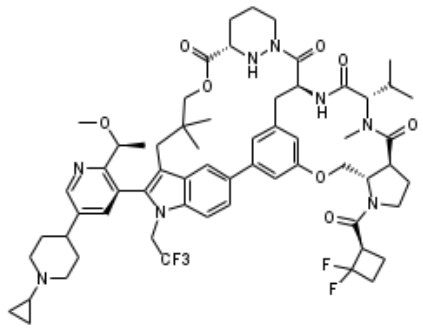
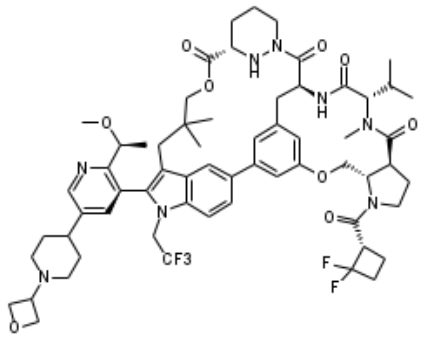
Ej. n.°	Estructura
A351	
A352	
A353	

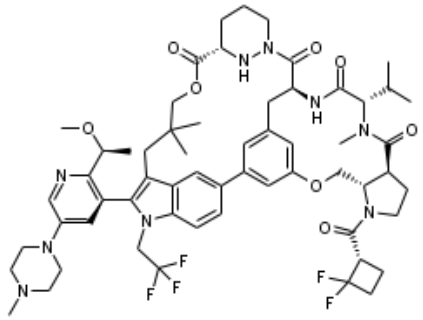
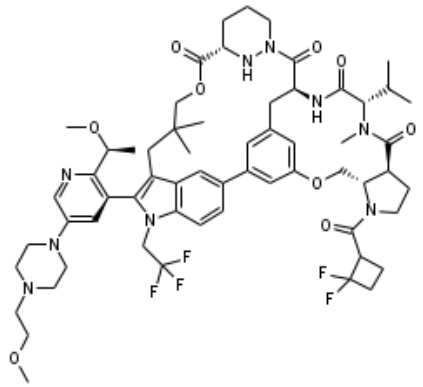
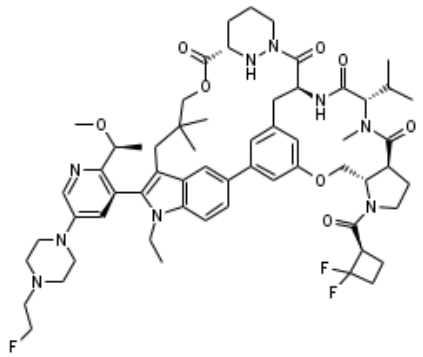
Ej. n.°	Estructura
A354	
A355	
A356	

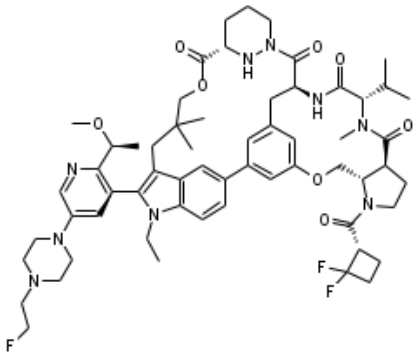
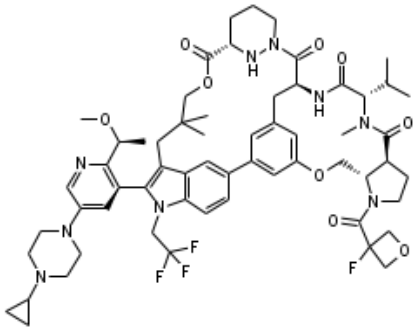
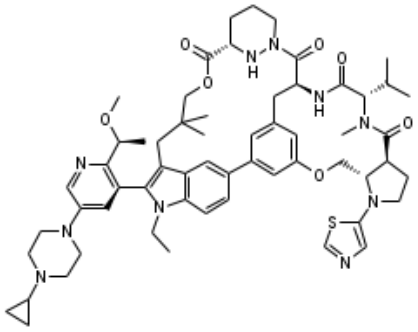
Ej. n.°	Estructura
A357	
A358	
A359	

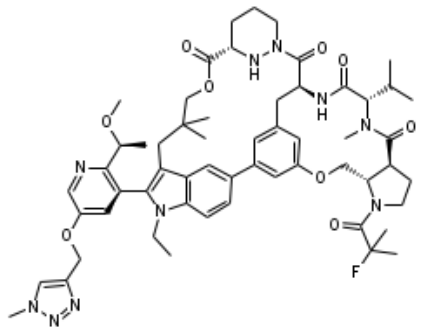
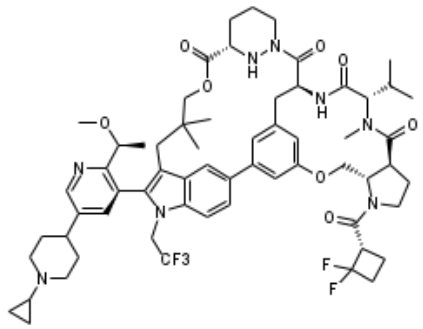
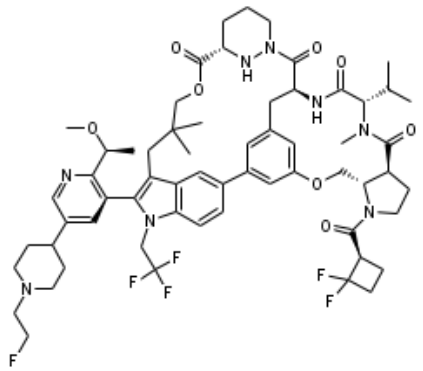
Ej. n.°	Estructura
A360	
A361	
A362	

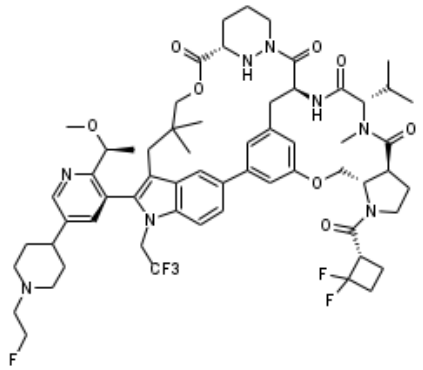
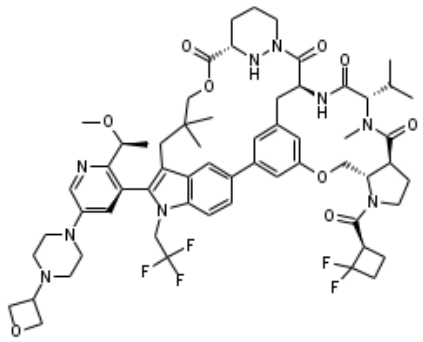
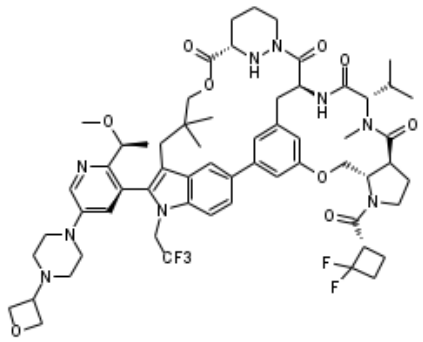
Ej. n.°	Estructura
A363	
A364	
A365	

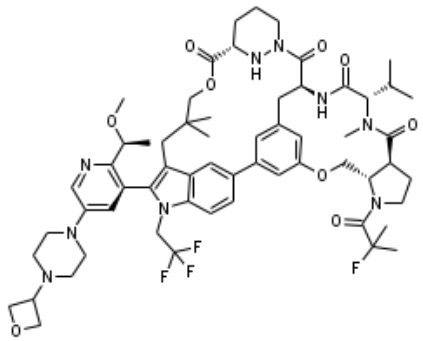
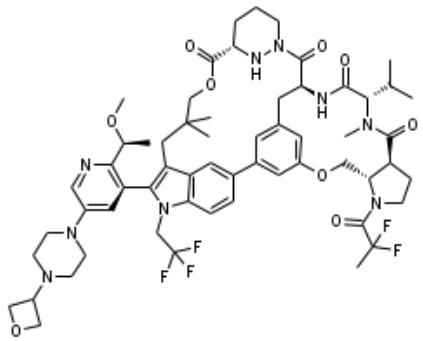
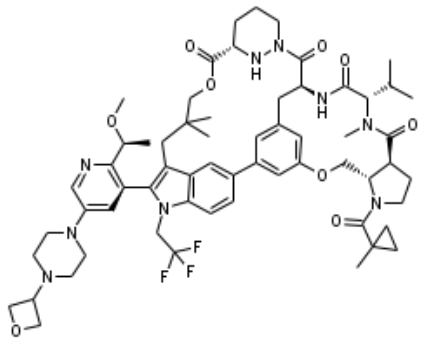
Ej. n.°	Estructura
A366	
A367	
A368	

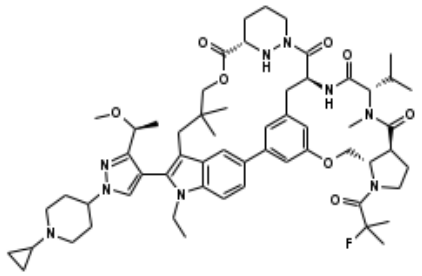
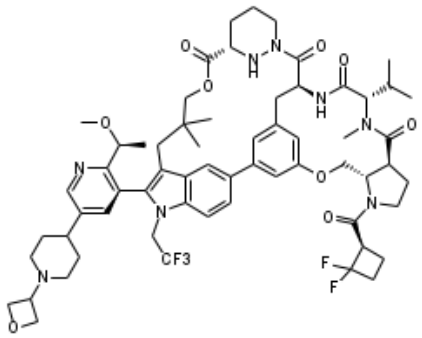
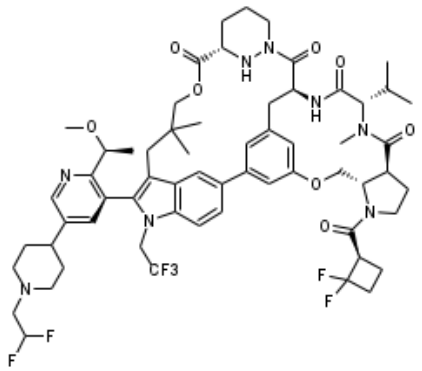
Ej. n.°	Estructura
A369	
A370	
A371	

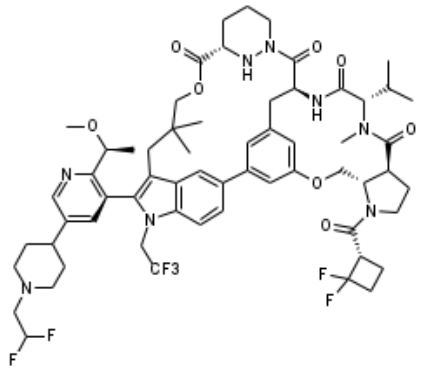
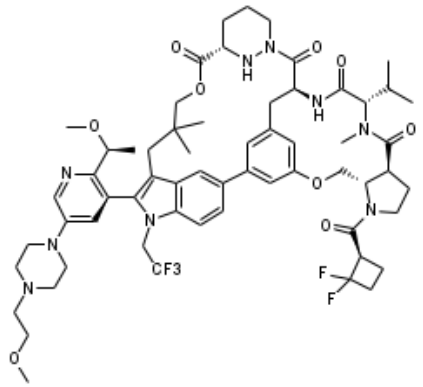
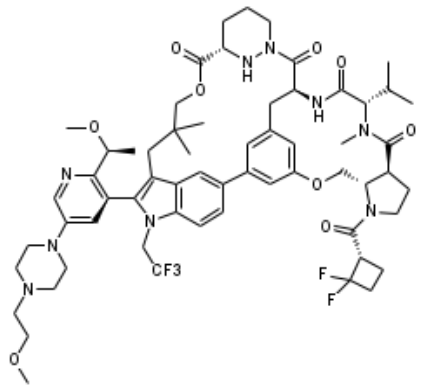
Ej. n.°	Estructura
A372	
A373	
A374	

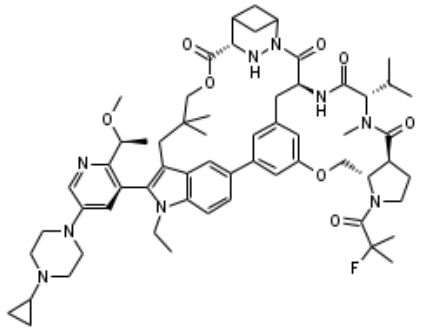
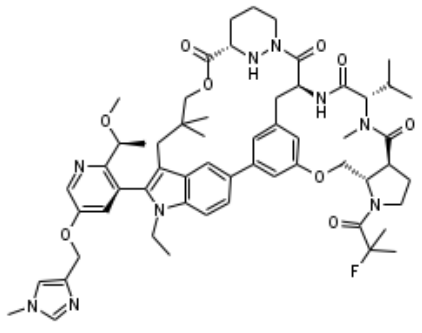
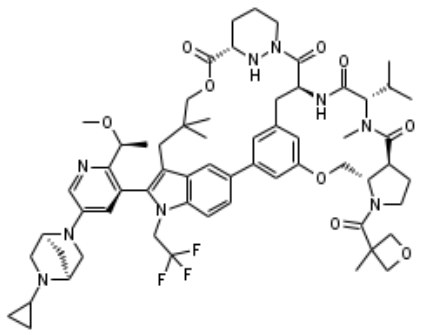
Ej. n.°	Estructura
A375	
A376	
A377	

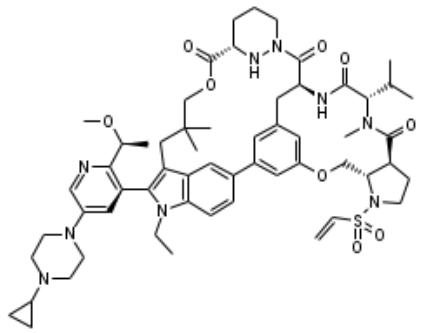
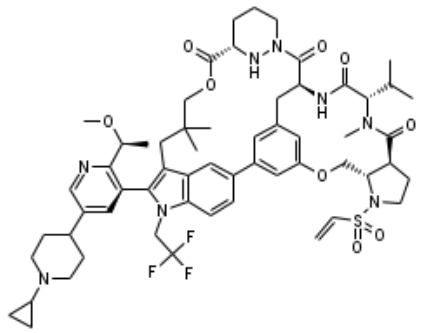
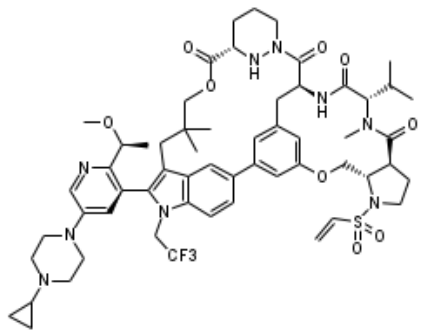
Ej. n.°	Estructura
A378	
A379	
A380	

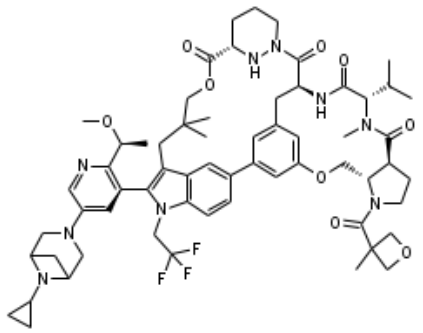
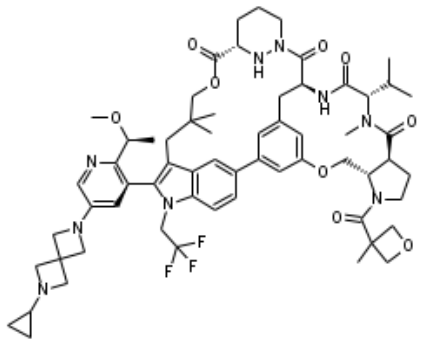
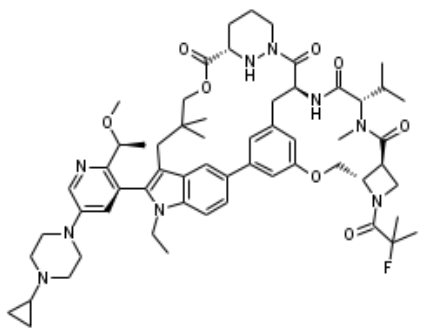
Ej. n.°	Estructura
A381	
A382	
A383	

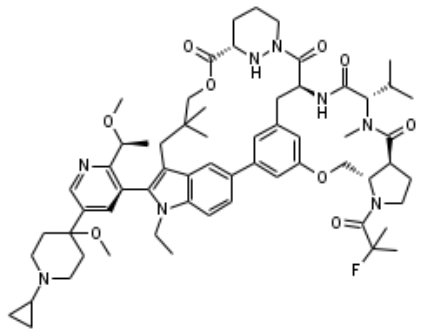
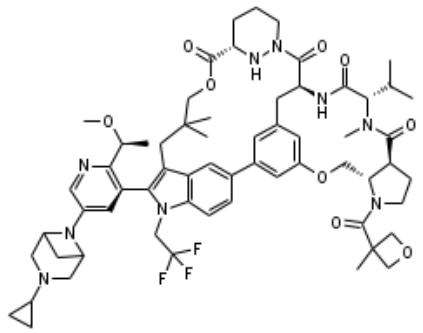
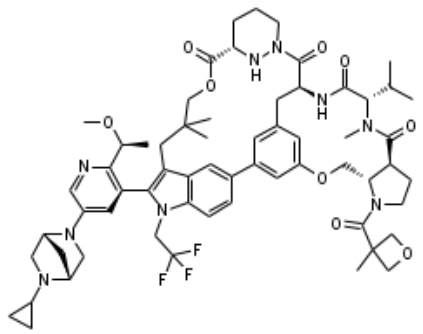
Ej. n.°	Estructura
A384	
A385	
A386	

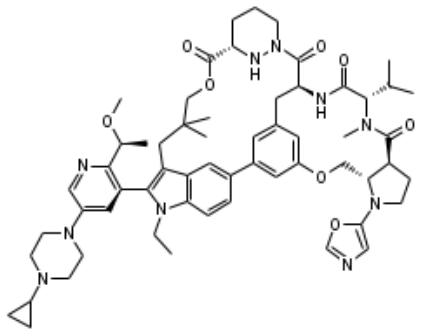
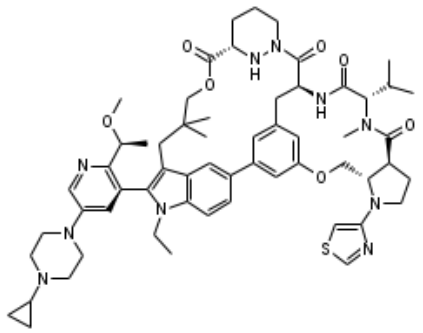
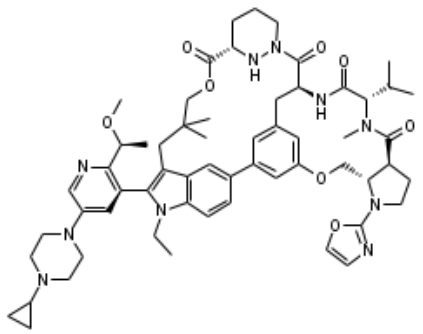
Ej. n.°	Estructura
A387	
A388	
A389	

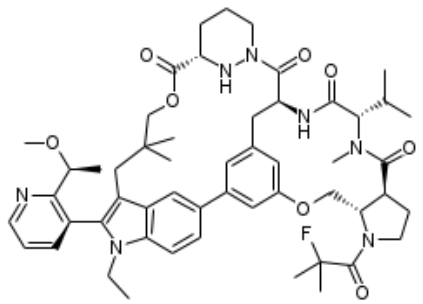
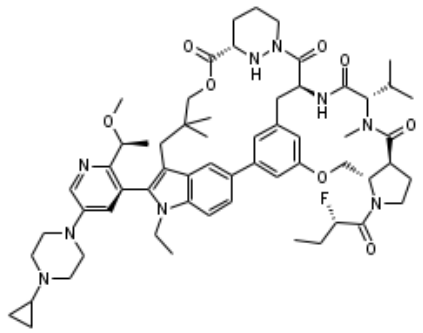
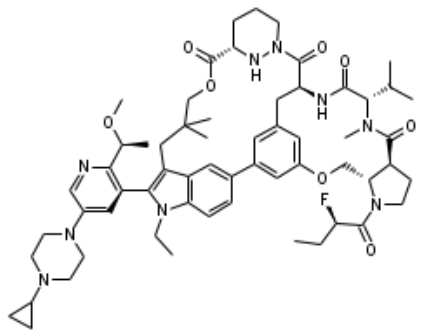
Ej. n.°	Estructura
A390	
A391	
A392	

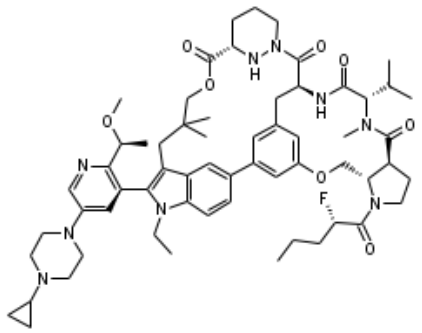
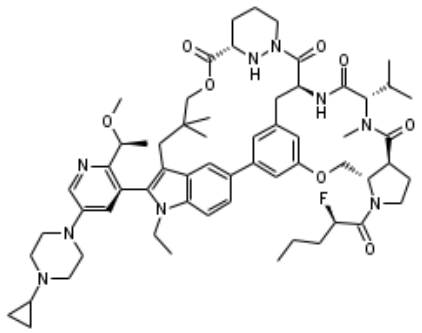
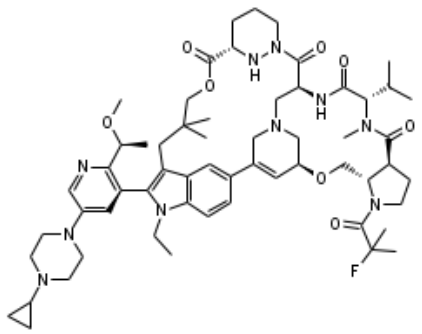
Ej. n.°	Estructura
A393	
A394	
A395	

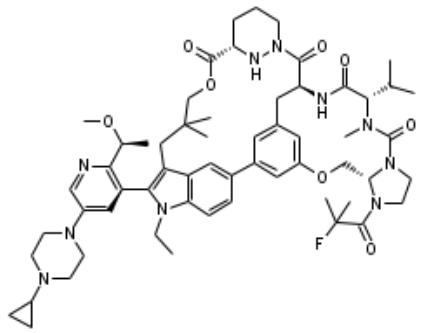
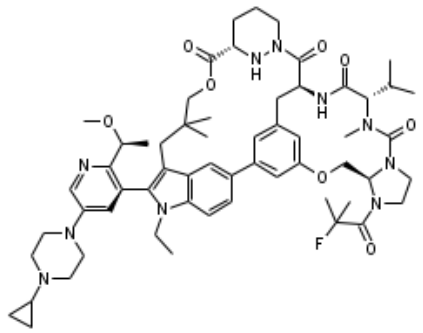
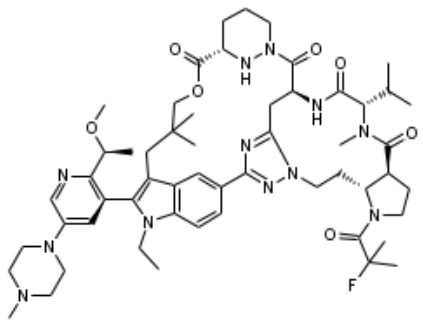
Ej. n.°	Estructura
A396	
A397	
A398	

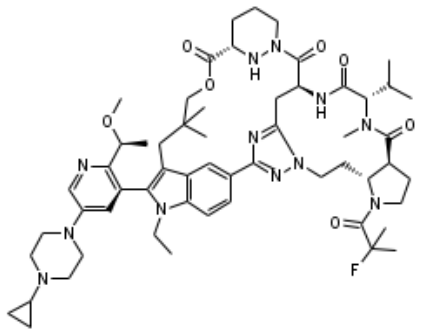
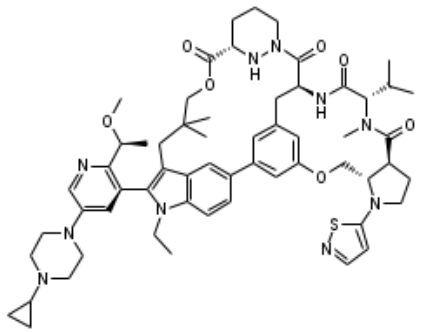
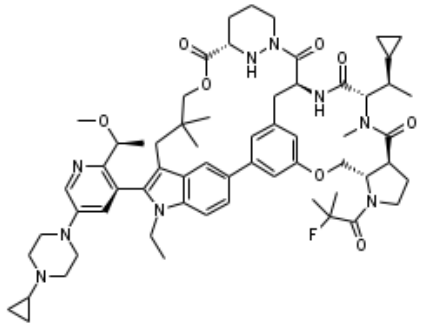
Ej. n.°	Estructura
A399	
A400	
A401	

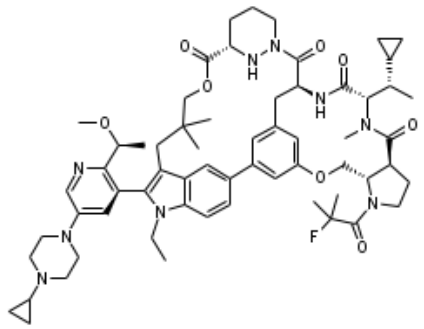
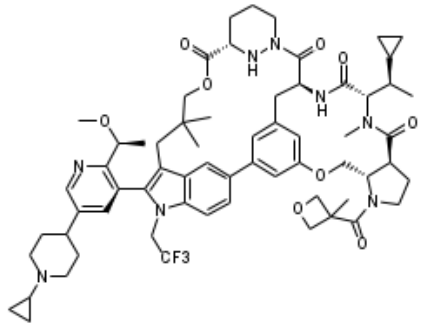
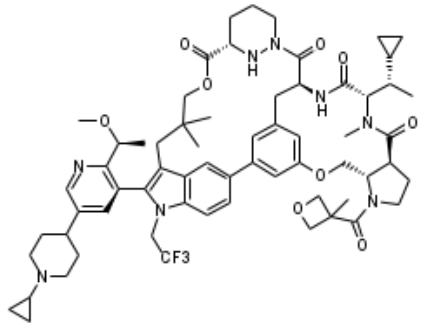
Ej. n.°	Estructura
A402	
A403	
A404	

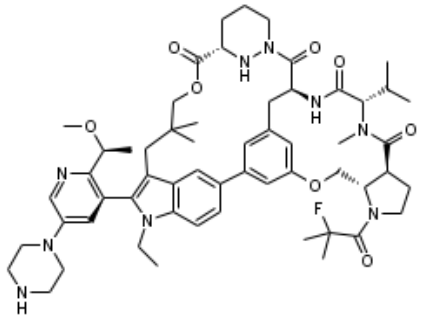
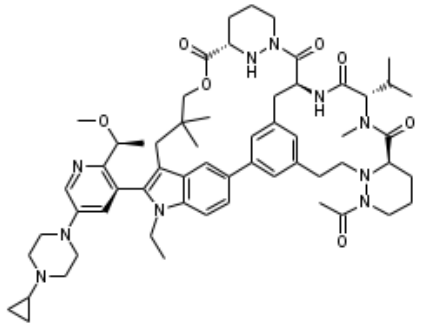
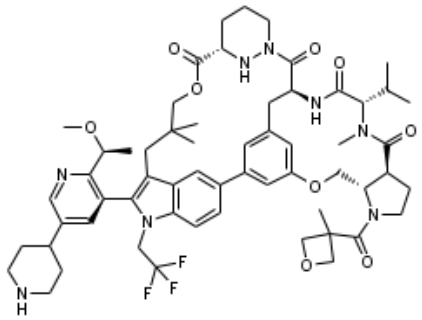
Ej. n.°	Estructura
A405	
A406	
A407	

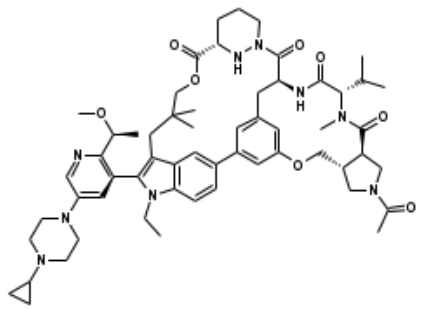
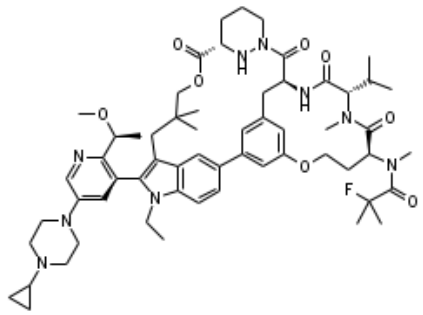
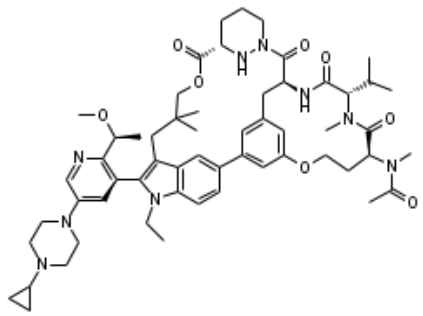
Ej. n.°	Estructura
A408	
A409	
A410	

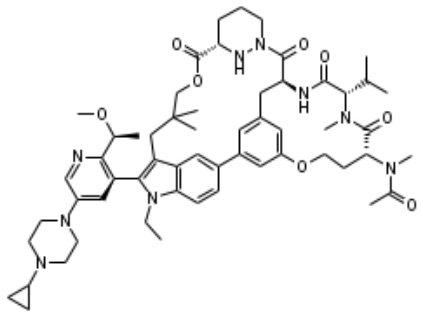
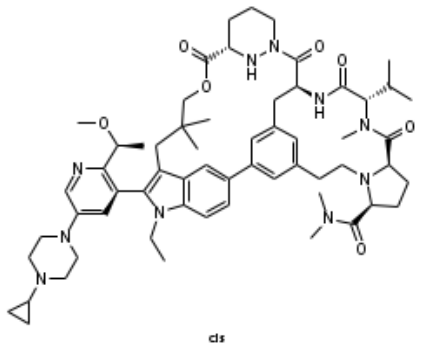
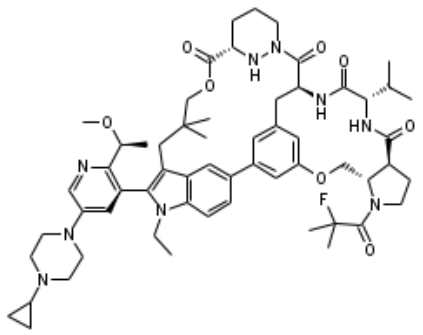
Ej. n.°	Estructura
A411	
A412	
A413	

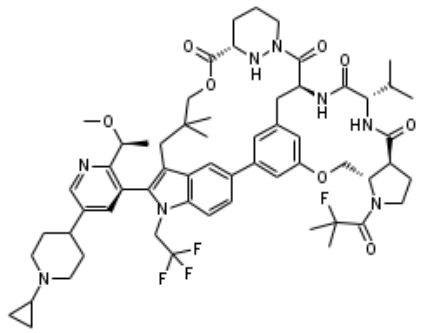
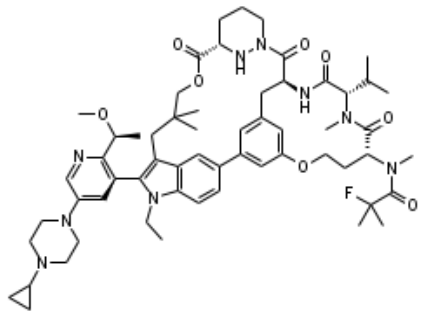
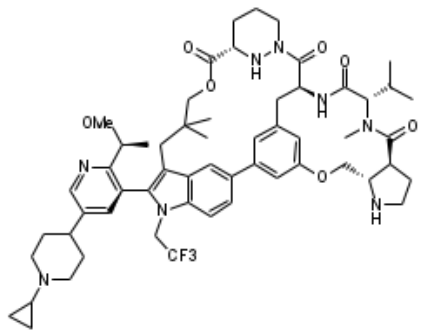
Ej. n.°	Estructura
A415	
A416	
A418	

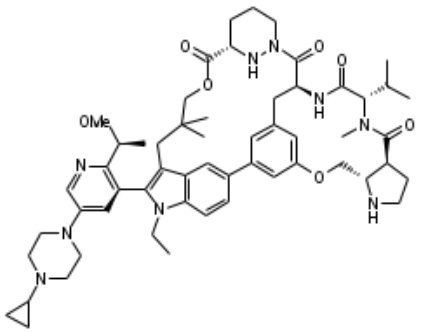
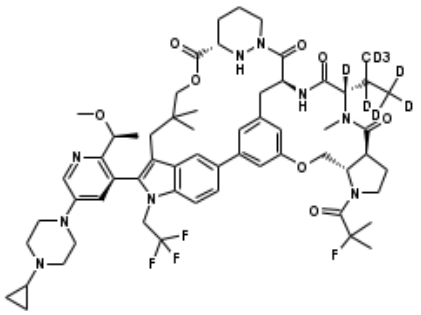
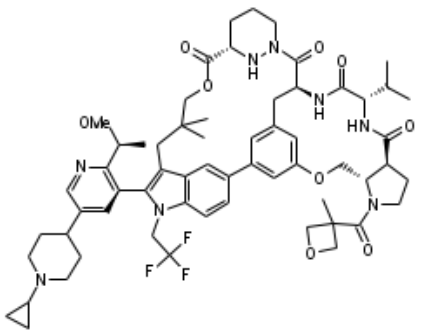
Ej. n.°	Estructura
A419	
A420	
A421	

Ej. n.°	Estructura
A423	
A424	
A425	

Ej. n.°	Estructura
A426	
A427	
A428	

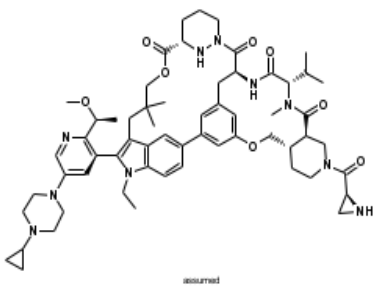
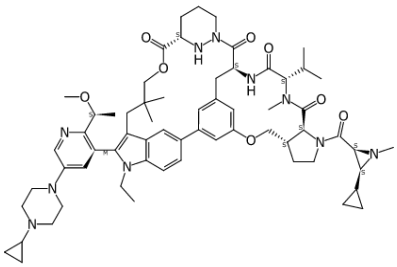
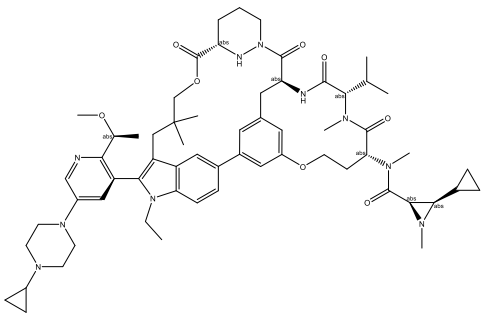
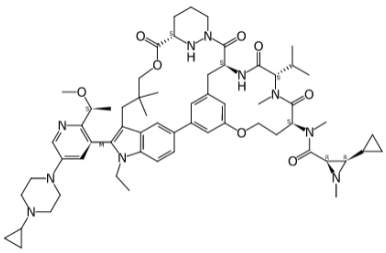
Ej. n.°	Estructura
A429	
A432	
A433	

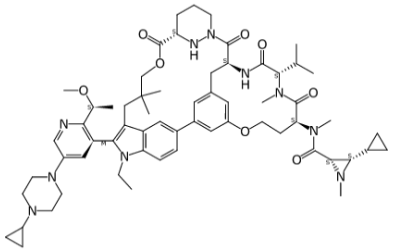
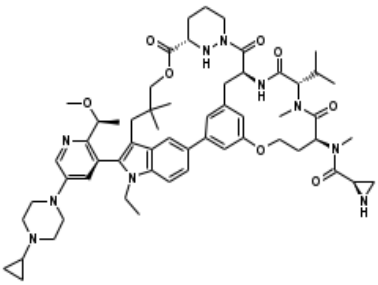
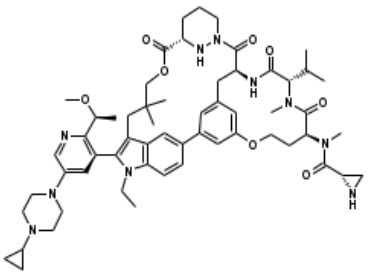
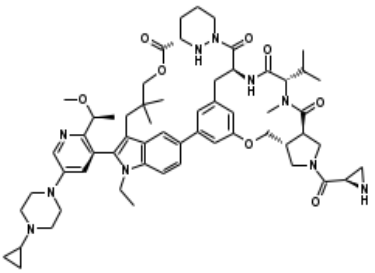
Ej. n.°	Estructura
A434	
A442	
A443	

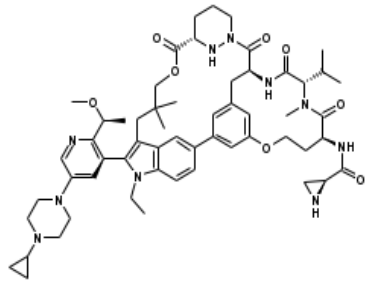
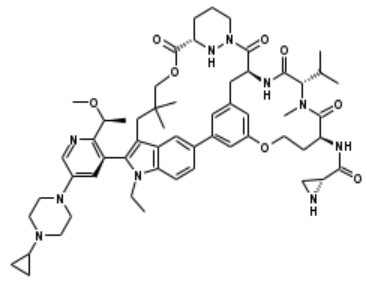
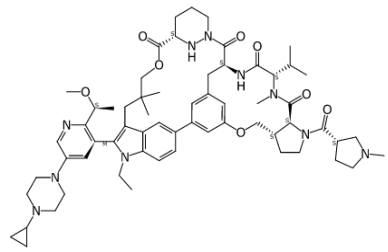
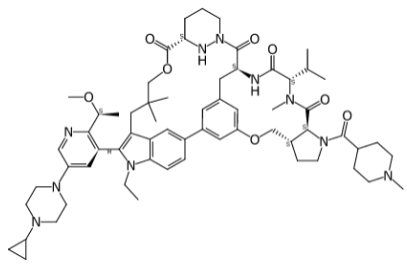
Ej. n.°	Estructura
A444	
A448	
A450	

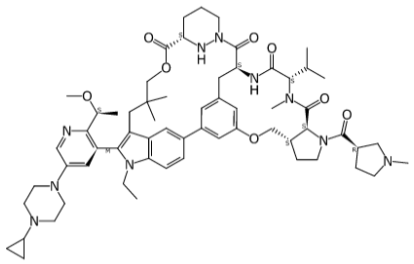
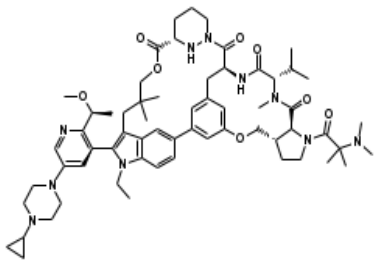
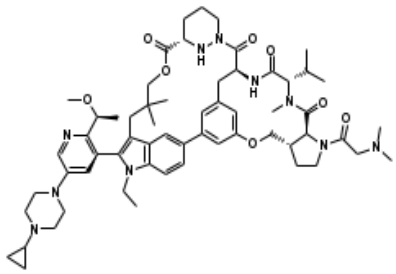
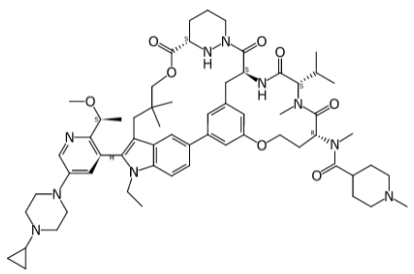
Cabe destacar que algunos compuestos se muestran con enlaces planos o en cuña. En algunos casos, se ha determinado la estereoquímica relativa de los estereoisómeros; en algunos casos, se ha determinado la estereoquímica absoluta. En algunos casos, un único número de ejemplo corresponde a una mezcla de estereoisómeros. Todos los estereoisómeros de los compuestos de la tabla anterior están incluidos en la presente invención. En modalidades en particular, se incluye un atropisómero de un compuesto de la tabla anterior. Los corchetes deben ignorarse.

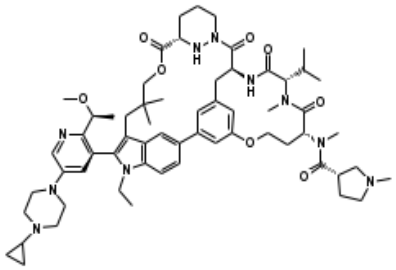
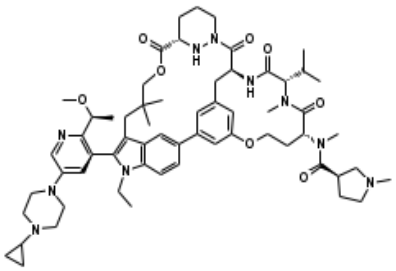
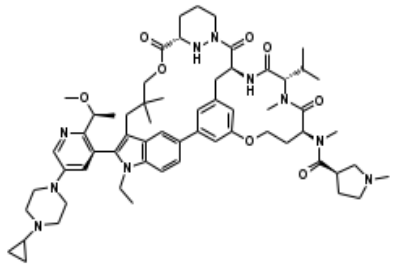
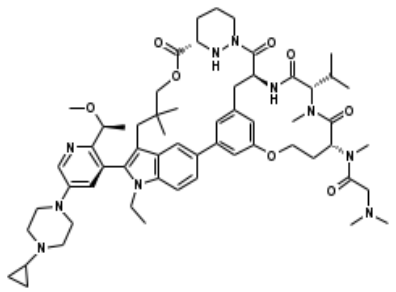
Tabla 2: Determinados compuestos de la presente invención

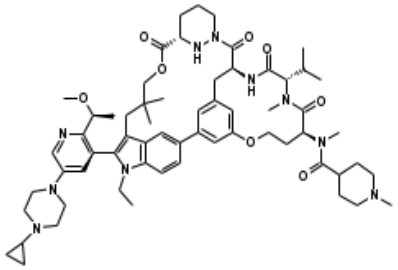
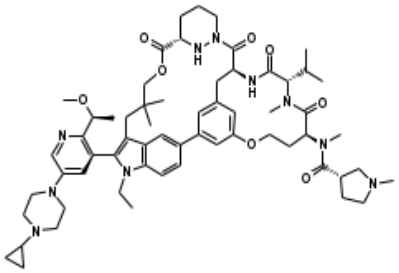
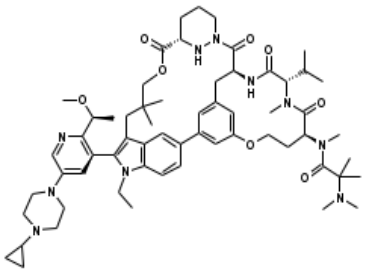
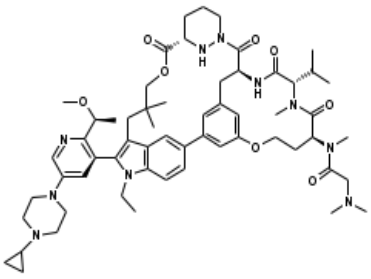
B1	
B2	
B3	
B4	

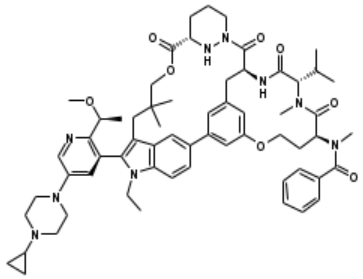
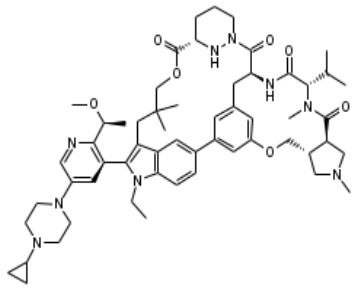
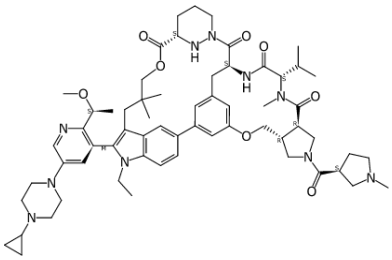
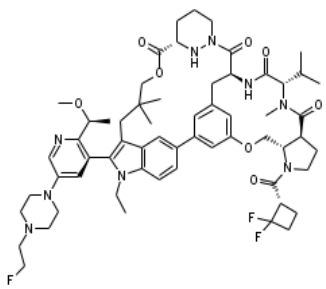
B5	
B6	
B7	
B8	

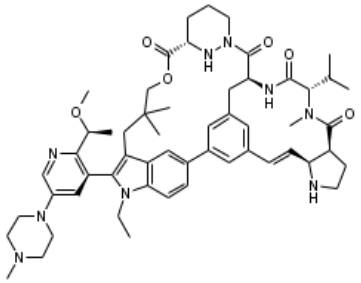
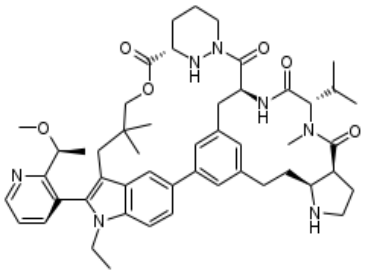
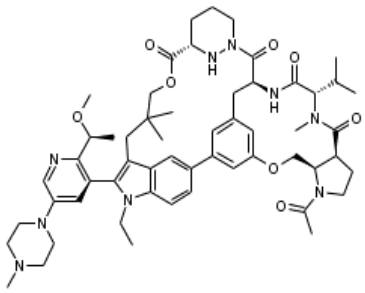
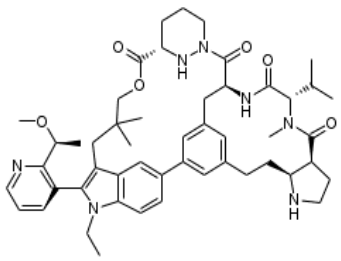
B9	
B10	
B11	
B12	

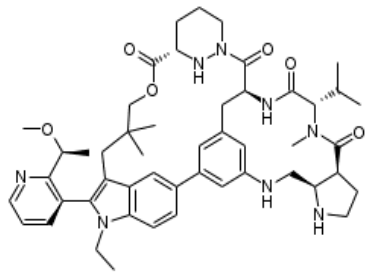
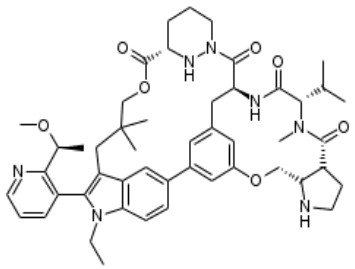
B13	
B14	
B15	
B16	

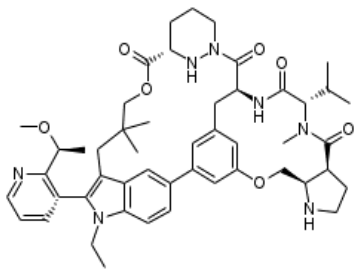
B17	
B18	
B19	
B20	

B21	
B22	
B23	
B24	

B25	
B26	
B27	
B28	

B29	
B30	
B31	
B32	

B33	
B34	

B35	

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.

Los compuestos de la presente invención también son adaptables para usos en conjugados anticuerpo-fármaco, así como aplicaciones de degradación.

Se proporciona además 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. El cáncer puede ser, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar no microcítico, leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, adenocarcinoma de glándula tiroidea, un síndrome mielodisplásico o carcinoma epidermoide pulmonar. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar no microcítico, leucemia mielógena aguda o mieloma múltiple. En algunas modalidades, el cáncer comprende una mutación de Ras, como K-Ras Q61H, H-Ras Q61H o N-Ras Q61H. En este documento se describen otras mutaciones de Ras.

Se proporciona además 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.

Se proporciona además 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. Por ejemplo, la proteína Ras es K-Ras Q61H, H-Ras Q61H o N-Ras Q61H. En este documento se describen otras proteínas Ras. La célula puede ser una célula cancerosa, como una célula de cáncer de páncreas, una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer pulmonar no microcítico, una célula de leucemia mielógena aguda, una célula de mieloma múltiple, una célula de adenocarcinoma de glándula tiroidea, una célula de un síndrome mielodisplásico o una célula de carcinoma epidermoide pulmonar. En algunas modalidades, la célula es una célula de cáncer de páncreas, una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer pulmonar no microcítico, una célula de leucemia mielógena aguda o una célula de mieloma múltiple. En este documento 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 el otro atropisómero puede mostrar poca o ninguna inhibición.

En algunas modalidades, un método o uso descrito en este documento comprende además administrar una terapia contra el cáncer 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 contra el cáncer adicional es un inhibidor de SHP2. En este documento se describen otras terapias contra el cáncer adicionales.

Métodos de síntesis

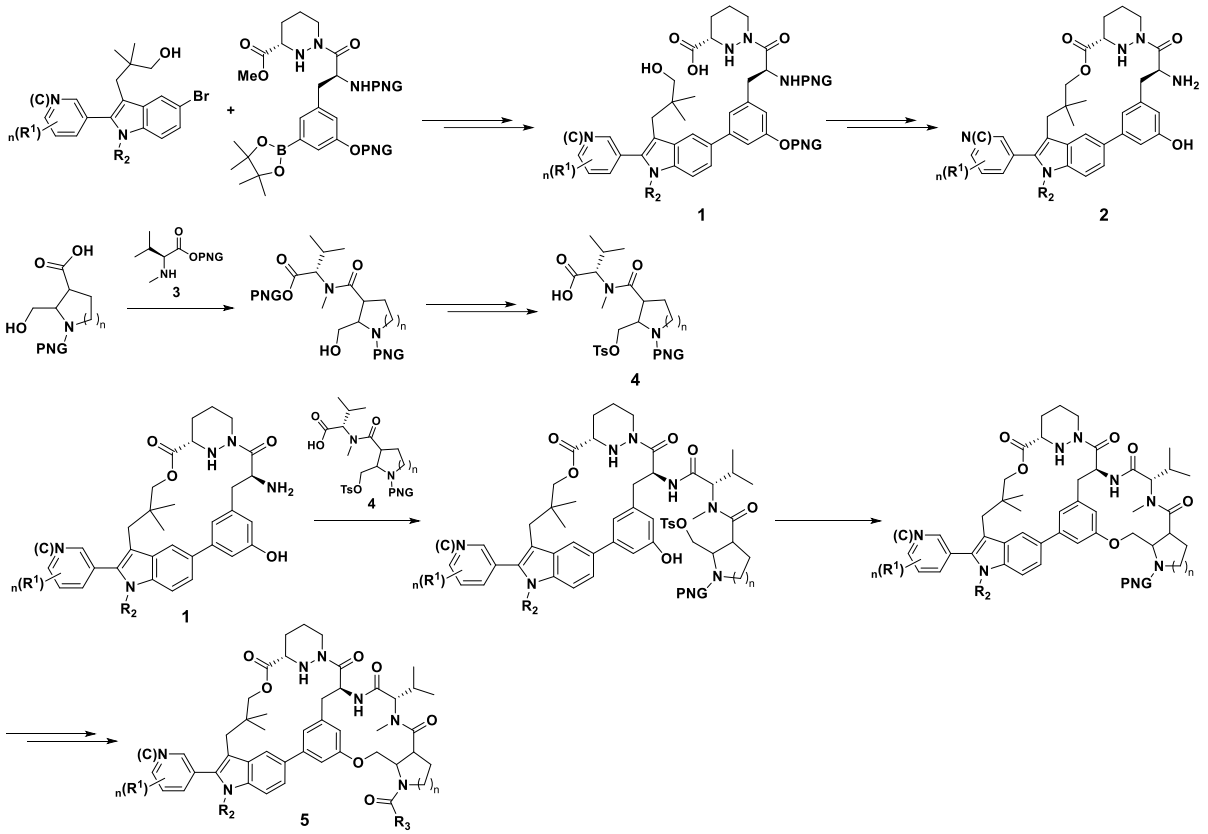
Los compuestos descritos en este documento pueden elaborarse a partir de materiales de partida disponibles en el mercado o sintetizarse mediante procesos orgánicos, inorgánicos o enzimáticos conocidos.

Los compuestos de la presente descripción pueden prepararse de diversas maneras

conocidas por los expertos en la técnica de síntesis orgánica. A modo de ejemplo, pueden sintetizarse compuestos de la presente invención mediante los métodos descritos en los esquemas a continuación, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química de síntesis orgánica, o variaciones de estos, como sabrán los expertos en la técnica. Estos métodos incluyen, entre otros, los métodos descritos en los esquemas a continuación.

Los compuestos de las Tablas 1 y 2 de este documento se prepararon mediante los métodos descritos en este documento o se prepararon mediante los métodos descritos en este documento combinados con el conocimiento de un experto en la técnica.

Esquema 1. Síntesis general de macrociclos bis funcionalizados



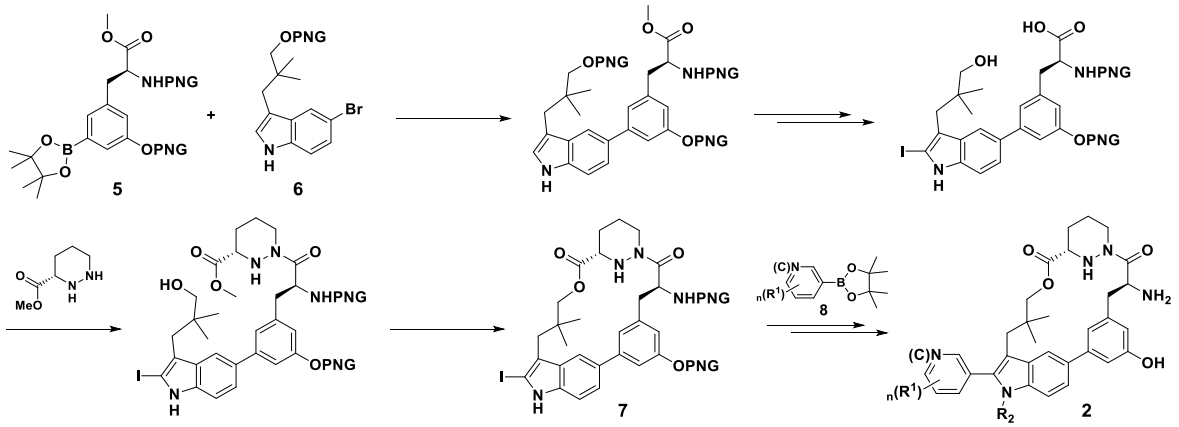
En el Esquema 1 se describe una síntesis general de macrociclos bis funcionalizados. Se puede preparar un intermedio de biarilo con sustituyentes adecuados (**1**) en un paso a partir de un intermedio de 3-(5-bromo-2-yodo-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol y un éster arilborónico que contiene éster metilpiperázico con sustituyentes adecuados mediante un acoplamiento catalizado con paladio seguido de hidrólisis del éster. Con la macrolactonización seguida de la desprotección de aminas y fenoles se puede obtener un éster macrocíclico (**2**).

Se puede preparar una amina cíclica 2-(tosiloximetil)-3-(amido) (**3**) con sustituyentes

adecuados mediante el acoplamiento de una *N*-metil-*L*-valina protegida con *O* (**4**) con una amina cíclica de 2-(hidroximetil)-3-carboxilato con sustituyentes adecuados mediante el uso de un reactivo de acoplamiento peptídico, seguido de tosilación del alcohol y desprotección del ácido carboxílico.

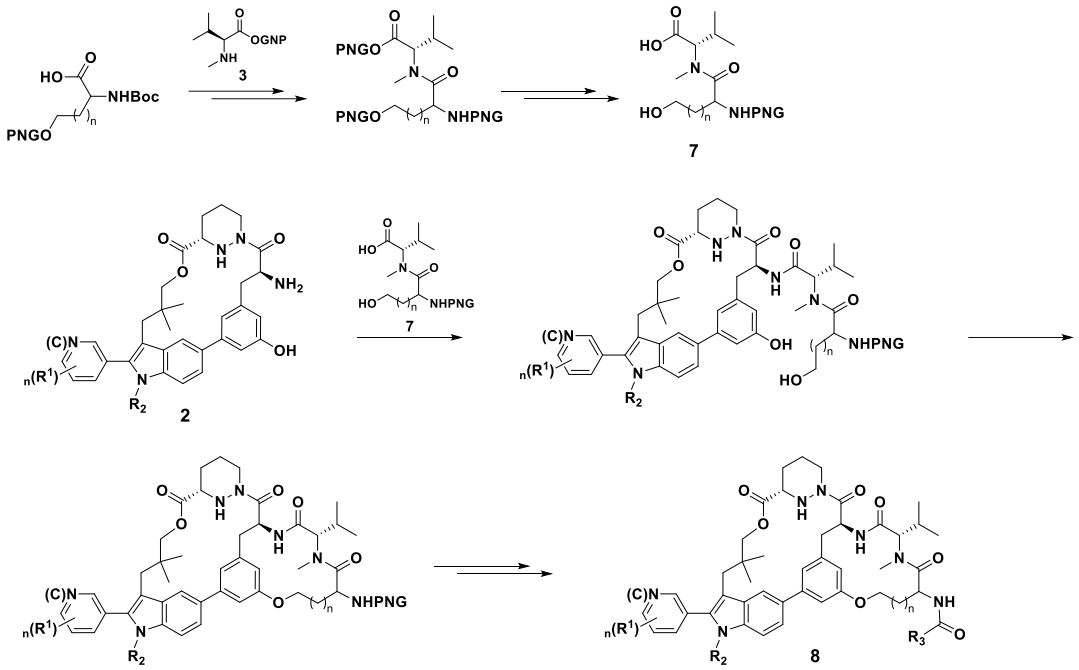
Luego, los macrociclos bis funcionalizados finales pueden elaborarse mediante el acoplamiento peptídico del éster macrocíclico (**1**) con el intermedio (**3**), seguido de la formación de éter macrocíclico en presencia de una base. La desprotección y el acoplamiento de la amina con un ácido carboxílico con sustituyentes adecuados (u otro acoplamiento) da lugar a un producto macrocíclico bis (**5**).

Esquema 2. Síntesis general alternativa del intermedio de éster macrocíclico (**2**)



De manera alternativa, el intermedio de éster macrocíclico (**2**) puede prepararse como se describe en el Esquema 2. Un éster arilborónico con sustituyentes adecuados (**5**) y acoplarse con un 3-(5-bromo-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (**6**) protegido adecuadamente 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*)-piperázico, la hidrólisis del éster y la macrolactonización pueden dar lugar a un intermedio macrocíclico yodado (**7**). El acoplamiento en presencia de catalizador de paladio con un éster arilborónico con sustituyentes adecuados (**8**) y la *N*-alquilación del indol, seguida de la posterior desprotección de aminas y fenoles dan lugar al intermedio (**2**).

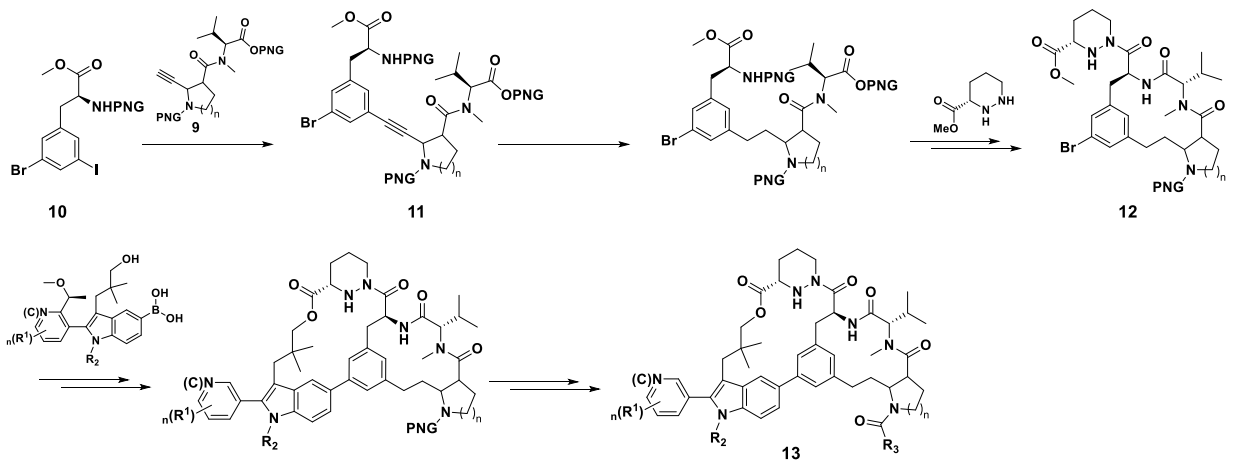
Esquema 3. Síntesis general de macrociclos bis de aminas funcionalizadas



En el Esquema 3 se describe una síntesis general de macrociclos bis funcionalizados. Un aminoácido de hidroxialquilo protegido adecuadamente puede acoplarse con *N*-metil-*L*-valina protegida con *O* (**3**) mediante un reactivo de acoplamiento peptídico. La desprotección del alcohol y del ácido carboxílico posterior puede producir el intermedio con sustituyentes adecuados (**7**).

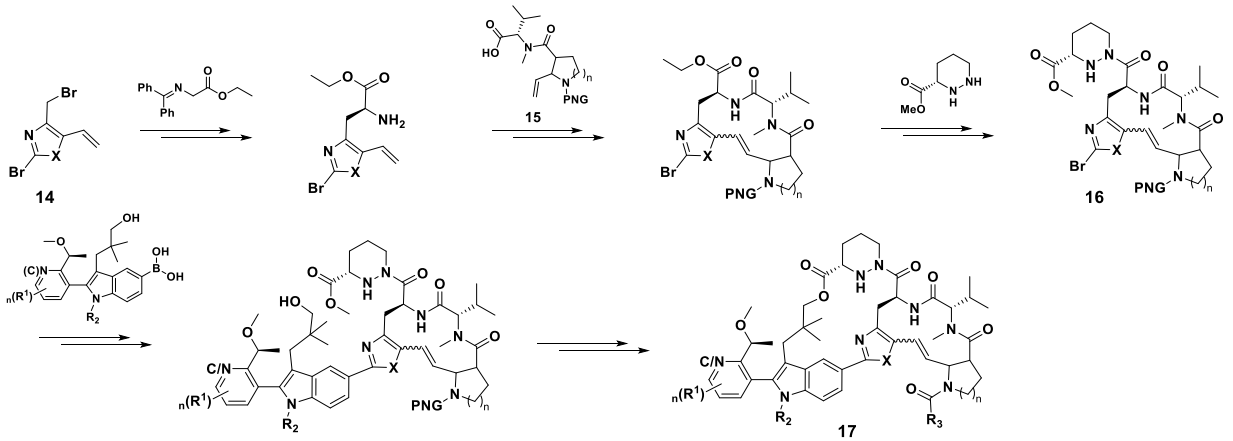
Se puede elaborar un intermedio de macrociclos bis de aminas protegido mediante el acoplamiento peptídico del intermedio de éster macrocíclico (**2**) con ácido carboxílico (**7**) seguido de la formación de éter macrocíclico bis en presencia de trifenilfosfina y un azodicarboxilato. La desprotección y el acoplamiento de la amina con un ácido carboxílico con sustituyentes adecuados (u otro acoplamiento) da lugar a un producto macrocíclico bis final (**8**).

Esquema 4. Síntesis general de macrociclos bis de aminas funcionalizadas



En el Esquema 4 se describe una síntesis general de macrociclos bis funcionalizados. Un alquino terminal con sustituyentes adecuados (**9**) puede acoplarse con un bromoareno yodado con sustituyentes adecuados (**10**) en presencia de un catalizador de paladio. Con la reducción posterior del intermedio de arilalquino (**11**) seguida de la *N*-desprotección del aminoácido, la desprotección del ácido carboxílico, la formación de macrociclos en presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico, la hidrólisis del éster y el acoplamiento peptídico con el éster metil(*S*)-piperázico se puede obtener el intermedio macrocíclico (**12**). Luego se puede obtener el macrociclo bis funcionalizado (**13**) mediante un acoplamiento catalizado con paladio con un 3-(5-boronato-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol con sustituyentes adecuados, macrolactonización, desprotección de la amina y acoplamiento de la amina con un ácido carboxílico con sustituyentes adecuados (u otro acoplamiento).

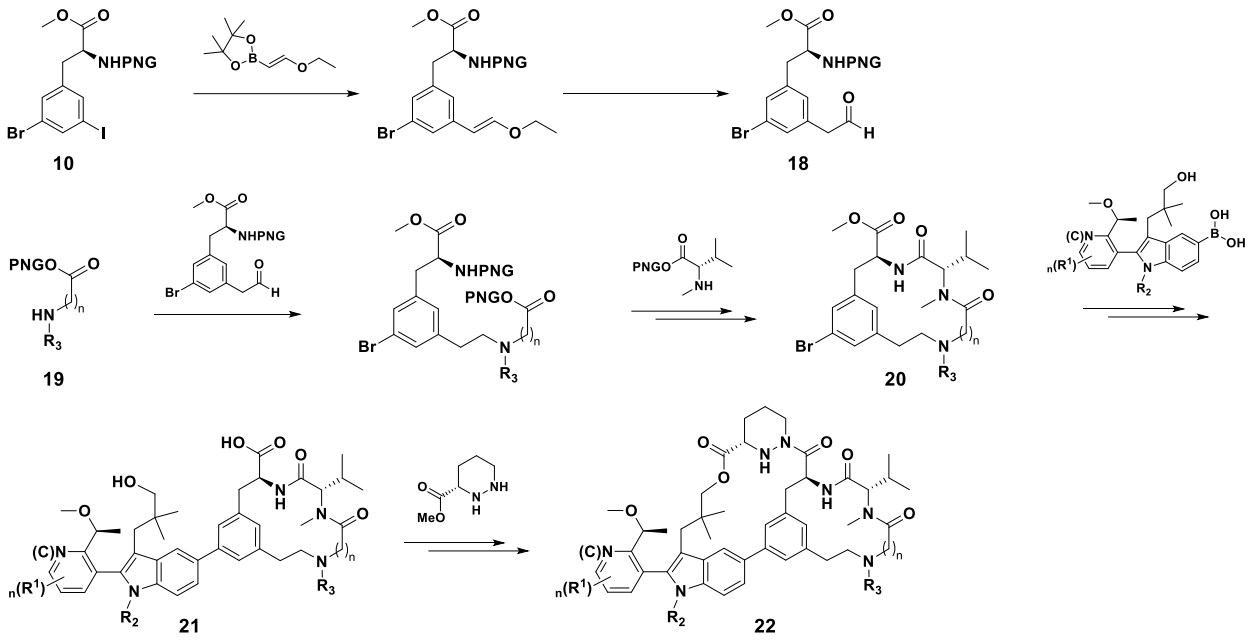
Esquema 5. Síntesis general de macrociclos bis de aminas funcionalizadas



En el Esquema 5 se describe una síntesis general de macrociclos bis funcionalizados. Un heteroareno de 2-bromo-4-bromometil-5-etenilo de 5 miembros con sustituyentes adecuados (**14**) puede reaccionar con acetato de 2-((difeniletilen)amino)etilo en presencia de una base y un auxiliar quiral. Con el posterior acoplamiento de la amida con una amina cíclica 2-(etenil)-3-(amido) con sustituyentes adecuados (**15**) seguido de una reacción de metátesis de olefinas, hidrólisis del éster y una reacción de acoplamiento de la amida con el éster metil(*S*)-piperázico se puede obtener un macrociclo (**16**).

Luego se puede obtener el macrociclo bis de aminas funcionalizadas (**17**) mediante un acoplamiento catalizado con paladio con un 3-(5-boronato-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol con sustituyentes adecuados, hidrólisis del éster metílico, macrolactonización, desprotección de la amina y acoplamiento de la amina con un ácido carboxílico con sustituyentes adecuados (u otro acoplamiento).

Esquema 6. Síntesis general de macrociclos bis de aminas funcionalizadas



En el Esquema 6 se describe una síntesis general de macrociclos bis funcionalizados. Un bromoareno yodado con sustituyentes adecuados (**10**) puede acoplarse con un éster de boronato de vinilo en presencia de un catalizador de paladio. Con la hidrólisis del éter vinílico en presencia de ácido se puede obtener aldehído (**18**).

Un aminoácido protegido con *O* *N*-funcionalizado adecuadamente (**19**) puede acoplarse con un aldehído (**18**) en presencia de un ácido y un agente reductor. A esto le puede seguir 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 amidas. Con las desprotecciones posteriores de carboxilato y amina seguidas de ciclación en presencia de una hidrólisis del reactivo de acoplamiento peptídico se puede obtener un intermedio macrocíclico (**20**).

Luego puede prepararse un intermedio de biarilo con sustituyentes adecuados (**21**) en dos pasos mediante el acoplamiento del intermedio (**20**) con un 3-(5-boronato-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol con sustituyentes adecuados mediante un acoplamiento catalizado con paladio seguido de hidrólisis del éster. Con el acoplamiento posterior con éster metil(*S*)-piperázico mediante un reactivo de acoplamiento peptídico, hidrólisis del éster y macrolactonización se puede obtener un macrociclo bis de aminas funcionalizadas (**22**).

En cualquier modalidad de este documento, un compuesto de la presente invención puede modificarse con un sustituyente que se encuentra en cualquiera de las siguientes solicitudes, mediante el uso de metodologías descritas en estas solicitudes en combinación con métodos proporcionados en este documento 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 este documento en su totalidad mediante referencia.

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 para usar los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones.

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

En algunas modalidades, un compuesto está presente en una composición farmacéutica en una cantidad por dosis unitaria adecuada para la administración en una pauta terapéutica que muestra una probabilidad estadísticamente significativa de lograr un efecto terapéutico predeterminado cuando se administra a una población pertinente. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para su administración en forma sólida o líquida, incluidas aquellas adaptadas para lo siguiente: administración oral, por ejemplo, "drench" (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, p. ej., aquellos destinados a la absorción oral, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para su 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 una crema, pomada o un parche o aerosol de liberación controlada aplicado en la piel, los pulmones o la cavidad bucal; vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un óvulo, crema o espuma; vía sublingual; vía ocular; vía transdérmica; o vía nasal, pulmonar y en otras superficies mucosas.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a cualquier ingrediente inactivo (por ejemplo, un vehículo capaz de suspender o disolver el compuesto activo) que tiene las propiedades de no ser tóxico ni inflamatorio en un sujeto.

Excipientes típicos incluyen, por ejemplo: antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, recubrimientos, auxiliares de compresión, disgregantes, tintes (colores), emolientes, emulsionantes, rellenos (diluyentes), formadores de películas o recubrimientos, saborizantes, fragancias, fluidificantes (potenciadores de flujo), lubricantes, conservantes, tintas de impresión, sorbentes, agentes suspensores o dispersantes, edulcorantes o aguas de hidratación. Los excipientes incluyen, entre otros: butilhidroxitolueno (BHT) opcionalmente sustituido, carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), estearato de calcio, croscarmelosa, polivinilpirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa opcionalmente sustituida, hidroxipropilmetilcelulosa opcionalmente sustituida, lactosa, estearato de magnesio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulosa, metilparabeno, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propilparabeno, palmitato de retinilo, goma laca, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa sódica, citrato de sodio, glicolato sódico de almidón, 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 conocen una variedad de agentes y materiales útiles como excipientes. Ver, p. ej., p. ej., Ansel, et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: 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 este documento, ya sea que se mencionen expresamente o no, pueden proporcionarse o utilizarse en forma de sal, p. ej., una forma de sal farmacéuticamente aceptable, a menos que se indique expresamente lo contrario. El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a aquellas sales de los compuestos descritos en este documento que, según el criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, se describen sales farmacéuticamente aceptables 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 independientemente al hacer reaccionar el grupo de base libre con un ácido orgánico adecuado.

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

Sales por adición de ácido representativas incluyen sales de acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, sulfonato de alcanfor, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato 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, toluensulfonato, undecanoato, valerato y similares. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina, incluidos, entre otros, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares.

Como se usa en este documento, 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. En algunas modalidades, el animal es un mamífero (p. ej., un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, una oveja, ganado vacuno, un primate o un cerdo). En algunas modalidades, los sujetos incluyen, entre otros, mamíferos, aves, reptiles, anfibios, peces o gusanos. En algunas

modalidades, un sujeto puede ser un animal transgénico, un animal modificado genéticamente o un clon.

Como se usa en este documento, el término "forma farmacéutica" se refiere a una unidad físicamente diferenciada de un compuesto (p. ej., un compuesto de la presente invención) para su administración a un sujeto. Cada unidad contiene una cantidad de compuesto predeterminada. En algunas modalidades, dicha cantidad es una cantidad en dosis unitaria (o una fracción completa de esta) adecuada para la administración de acuerdo con una pauta posológica que se ha determinado que se correlaciona con un resultado deseado o beneficioso cuando se administra a una población pertinente (es decir, con una pauta posológica terapéutica). Los expertos en la técnica sabrán que la cantidad total de una composición o compuesto terapéutico administrado a un sujeto en particular es determinada por uno o más especialistas y puede implicar la administración de múltiples formas farmacéuticas.

Como se usa en este documento, el término "pauta posológica" se refiere a un conjunto de dosis unitarias (típicamente más de una) que se administran individualmente a un sujeto, típicamente espaciadas por períodos de tiempo. En algunas modalidades, un compuesto terapéutico determinado (p. ej., un compuesto de la presente invención) tiene una pauta posológica recomendada, que puede implicar una o más dosis. En algunas modalidades, una pauta posológica comprende una pluralidad de dosis, cada una de las cuales está espaciada entre sí por un período de tiempo de la misma duración; en algunas modalidades, una pauta posológica comprende una pluralidad de dosis y al menos dos períodos de tiempo diferentes entre las dosis individuales. En algunas modalidades, todas las dosis dentro de una pauta posológica tienen la misma cantidad por dosis unitaria. En algunas modalidades, diferentes dosis dentro de una pauta posológica tienen diferentes cantidades. En algunas modalidades, una pauta posológica comprende una primera dosis con una primera cantidad de la dosis, seguida de una o más dosis adicionales con una segunda cantidad de la dosis diferente de la primera cantidad de la dosis. En algunas modalidades, una pauta posológica comprende una primera dosis con una primera cantidad de la dosis, seguida de una o más dosis adicionales con una segunda cantidad de la dosis igual a la primera cantidad de la dosis. En algunas modalidades, una pauta posológica se correlaciona con un resultado deseado o beneficioso cuando se administra a una población pertinente (es decir, es una pauta posológica terapéutica).

Una " pauta terapéutica" se refiere a una pauta posológica cuya administración en una población pertinente se correlaciona con un resultado terapéutico deseado o beneficioso.

El término "tratamiento" (también "tratar" o "para el tratamiento"), en su sentido más amplio, se refiere a cualquier administración de una sustancia (p.ej., un compuesto de la presente invención) que alivia, mejora, alivia, inhibe parcial o completamente, retrasa la aparición, reduce la gravedad o reduce la incidencia de uno o más síntomas, características o causas de una enfermedad, trastorno o afección en particular. En algunas modalidades, dicho tratamiento puede administrarse a un sujeto que no muestra signos de la enfermedad, trastorno o afección relevante o de un sujeto que muestra solo signos tempranos de la enfermedad, trastorno o afección. De forma alternativa, o adicional, en algunas modalidades, el tratamiento puede administrarse a un sujeto que presenta uno o más signos establecidos de la enfermedad, trastorno o afección relevante. En algunas modalidades, el tratamiento puede ser de un sujeto al que se le ha diagnosticado 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 que se correlacionan estadísticamente con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad, trastorno o afección relevante.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa 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 aquella que reduce la incidencia o gravedad de, o retrasa la aparición de, uno o más síntomas de la 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 exitoso en un individuo en particular. Más bien, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser aquella cantidad que proporciona una respuesta farmacológica particular deseada en un número significativo de sujetos cuando se administra a pacientes que necesitan dicho tratamiento. Se entiende específicamente que determinados sujetos pueden, de hecho, ser "refractarios" a una "cantidad terapéuticamente eficaz". En algunas modalidades, la referencia a una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una referencia a una cantidad medida en uno o más tejidos específicos (p. ej., un tejido afectado por la enfermedad, trastorno o afección) o fluidos (p. ej., sangre, saliva, suero, sudor, lágrimas, orina). Los expertos en la técnica apreciarán que, en algunas modalidades, se puede formular o administrar una cantidad terapéuticamente eficaz en una dosis única. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz puede formularse o administrarse en una pluralidad de dosis, por ejemplo, como parte de un régimen de dosificación.

Para su uso como tratamiento de sujetos, los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden formularse como composiciones farmacéuticas o veterinarias. Dependiendo del sujeto a tratar, el modo de administración y el tipo de tratamiento deseado, por ejemplo, prevención, profilaxis o terapia, los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se formulan de manera consonante con estos parámetros. Puede encontrarse un resumen de dichas técnicas en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, *21ª 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 este documento mediante referencia.

Las composiciones pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente y las composiciones farmacéuticas de la presente pueden contener de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 90 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en peso o volumen. En algunas modalidades, los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, descritos en el presente documento pueden estar presentes en cantidades que suman un total del 1 al 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 (p. ej., intravenosa, intramuscular), rectal, cutánea, subcutánea, tópica, transdérmica, sublingual, nasal, vaginal, intravesicular, intrauretral, intratecal, epidural, administración auditiva u ocular, o por inyección, inhalación o contacto directo con la mucosa nasal, genitourinaria, reproductiva u oral. Por lo tanto, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles que incluyen hidrogeles, pastas, ungüentos, cremas, apósitos, soluciones, dispositivos de administración osmótica, supositorios, enemas, inyectables, implantes, aerosoles, preparaciones adecuadas para administración iontoforética o aerosoles. Las composiciones pueden formularse según la práctica farmacéutica convencional.

Como se usa en este documento, el término "administración" se refiere a la administración de una composición (p. ej., un compuesto o una preparación que incluye un compuesto como se describe en el presente documento) a un sujeto o sistema. La administración a un sujeto animal (p. ej., a un ser humano) puede realizarse por cualquier vía apropiada. Por

ejemplo, en algunas modalidades, la administración puede ser bronquial (incluyendo mediante instilación bronquial), bucal, enteral, interdérmica, intraarterial, intradérmica, intragástrica, intramedular, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intraventricular, mucosal, nasal, oral, rectal, subcutánea, sublingual, tópica, traqueal (incluso mediante instilación intratraqueal), transdérmica, vaginal o vítrea.

Las formulaciones se pueden preparar de una manera adecuada para administración sistémica o administración tópica o local. Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para inyección (p. ej., inyección intramuscular, intravenosa o subcutánea) o pueden prepararse para administración transdérmica, transmucosa u oral. Una formulación generalmente incluirá un diluyente así como, en algunos casos, adyuvantes, tampones, conservantes y similares. Los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden administrar también en composiciones liposomales 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. Tales composiciones también pueden contener cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tampón de pH y similares, como, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, etc.

También se han ideado varios sistemas de liberación sostenida de fármacos. Ver, por ejemplo, la patente de EE. UU. nº 5,624,677.

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

Cada compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en el presente documento, 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 el presente documento se describen otras modalidades de terapia combinada.

Los agentes formulados individualmente o por separado se pueden envasar juntos como un kit. Los ejemplos no taxativos incluyen, entre otros, kits que contienen, por ejemplo, dos

pastillas, una pastilla y un polvo, un supositorio y un líquido en un vial, dos cremas tópicas, etc. El kit puede incluir componentes opcionales que ayudan en la administración de la dosis unitaria a los sujetos, como viales para reconstituir formas de polvo, jeringas para inyección, sistemas de administración intravenosa personalizados, inhaladores, etc. Además, 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 solo uso para un sujeto, múltiples usos para un sujeto particular (a una dosis constante o en la que los compuestos individuales, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden variar en potencia a medida que avanza la terapia); o el kit puede contener múltiples dosis adecuadas para la administración a múltiples sujetos ("empaque a granel"). Los componentes del kit pueden ensamblarse en cajas de cartón, blisters, frascos, tubos y similares.

Las formulaciones para uso oral incluyen tabletas que contienen el ingrediente activo en una mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes (p. ej., sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de patata, carbonato cálcico, cloruro sódico, lactosa, fosfato cálcico, sulfato cálcico o fosfato sódico); agentes granulantes y desintegrantes (p. ej., derivados de celulosa que incluyen celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de patata, croscarmelosa sódica, alginatos o ácido algínico); agentes aglutinantes (p. ej., sacarosa, glucosa, sorbitol, goma arábiga, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa opcionalmente sustituida, etilcelulosa, polivinilpirrolidona o polietilenglicol); y agentes lubricantes, deslizantes y antiadhesivos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, agentes aromatizantes, plastificantes, humectantes, agentes tampón y similares.

Se pueden mezclar dos o más compuestos entre sí en una tableta, cápsula u otro vehículo, o se pueden dividir. En un ejemplo, el primer compuesto está contenido en el interior de la tableta y el segundo compuesto está en el exterior, de modo que una porción sustancial del segundo compuesto se libera antes de la liberación del primer compuesto.

Las formulaciones para uso oral también se pueden proporcionar como tabletas masticables o como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla

con un diluyente sólido inerte (p. ej., almidón de patata, lactosa, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín), o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva. Se pueden preparar polvos, granulados y gránulos usando los ingredientes mencionados anteriormente en tabletas y cápsulas de una manera convencional mediante el uso de, p. ej., un mezclador, un aparato de lecho fluido o un equipo de secado por aspersión.

La disolución o liberación controlada por difusión se puede lograr recubriendo apropiadamente una formulación de compuestos en comprimidos, cápsulas, gránulos o granulados, o incorporando el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una matriz apropiada. Un recubrimiento de liberación controlada puede incluir una o más de las sustancias de recubrimiento mencionadas anteriormente o, p. ej., goma laca, cera de abejas, glicocera, cera de ricino, cera de carnauba, alcohol estearílico, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerol, etilcelulosa, resinas acrílicas, ácido dl-poliláctico, acetato-butirato de celulosa, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, vinilpirrolidona, polietileno, polimetacrilato, metilmetacrilato, hidroxilmetacrilato 2-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, p. ej., 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 que se pueden incorporar los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y las composiciones de la presente invención para administración oral incluyen soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuados, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires 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 aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2000 mg por día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1500 mg por día, aproximadamente 500 mg

a aproximadamente 1500 mg por día, aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2000 mg por día, o cualquier intervalo que derive de ellos.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender además un compuesto adicional que tenga actividad antiproliferativa. Dependiendo del modo de administración, los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se formularán en composiciones adecuadas para permitir una fácil administración. Cada compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de una terapia combinada puede formularse de diversas maneras conocidas en la técnica. Por ejemplo, el primer y segundo agente de la terapia combinada pueden formularse juntos o por separado. Deseablemente, el primer y el segundo agente se formulan juntos para la administración simultánea o casi simultánea de los agentes.

Cabe destacar que los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular y emplear en terapias combinadas, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticas se pueden formular o administrar simultáneamente con, antes o después de, uno o más otras terapéuticas o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (terapéuticas o procedimientos) a emplear en un régimen combinado tendrá en cuenta la compatibilidad de las terapias o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado que se desea lograr. También cabe destacar que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno, o pueden lograr efectos diferentes (p. ej., control de cualquier efecto adverso).

La administración de cada fármaco en una terapia combinada, como se describe en este documento, puede ser, de forma independiente, de una a cuatro veces al día durante un día a un año, e incluso puede ser durante toda la vida del sujeto. Puede estar indicada la administración crónica y 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 de Ras aberrante debido a una mutación de Ras. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno 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 dicho compuesto o sal. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer

pulmonar no microcítico, cáncer pulmonar microcítico, cáncer de páncreas, cáncer de apéndice, melanoma, leucemia mielógena aguda, cáncer de intestino delgado, cáncer ampular, cáncer de células germinales, cáncer de cuello uterino, cáncer de origen primario desconocido, cáncer de endometrio, cáncer esofagogástrico, cáncer neuroendocrino gastrointestinal, cáncer de ovario, cáncer de tumor del estroma de los cordones sexuales, 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 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 dicho compuesto o sal.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de estos, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos o sales y los métodos proporcionados en el presente documento se pueden usar para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres que incluyen tumores como carcinomas pulmonares, de próstata, mama, cerebro, piel, de cuello uterino, testiculares, etc. Más particularmente, los cánceres que pueden tratarse mediante los compuestos o sales de los mismos, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos o sales y los métodos de la invención incluyen, entre otros, tipos de tumores como como carcinomas y sarcomas astrocíticos, de mama, de cuello uterino, colorrectales, endometriales, esofágicos, gástricos, de cabeza y cuello, hepatocelulares, de laringe, pulmonares, bucales, de ovario, de próstata y de tiroides. Otros cánceres incluyen, por ejemplo:

De corazón, por ejemplo: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma;

Pulmonares, por ejemplo: carcinoma broncogénico (células escamosas, microcítico indiferenciado, no microcítico indiferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma;

Gastrointestinales, por ejemplo: de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma,

fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma velloso, hamartoma, leiomioma);

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

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

De vías biliares, 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, osteocondroma (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 médula espinal, neurofibromatosis tipo 1, meningioma, glioma, sarcoma);

Ginecológicos, por ejemplo: de útero (carcinoma de endometrio, carcinoma de útero, carcinoma de endometrio del cuerpo uterino), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia de *cuello* uterino pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa y de la teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma);

Hematológicos, por ejemplo: en la sangre (leucemia mielógena (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas (p. ej., mielofibrosis y neoplasias mieloproliferativas), mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico),

enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno);

De 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 glándulas suprarrenales, por ejemplo: neuroblastoma.

En algunas modalidades, la proteína Ras es natural (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 un Ras^{WT} (p. ej., K-Ras^{WT}, H-Ras^{WT} o N-Ras^{WT}). En algunas modalidades, la proteína Ras es una amplificación de Ras (p. ej., 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, como una mutación de Ras descrita en este documento. En algunas modalidades, una mutación se selecciona de:

(a) las siguientes mutaciones 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 estas;

(b) las siguientes mutaciones 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 estas; y

(c) las siguientes mutaciones de N-Ras: Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S, G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I, A146V o A59T y combinaciones de estas;

o una combinación de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, el cáncer comprende una mutación de K-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 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 una mutación de Ras. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención inhibe Ras^{WT} además de una o más mutaciones de Ras adicionales (p. ej., K-, H- o N-Ras^{WT} y 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 or 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, or G12R; or K, H or 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 (p. ej., 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 or 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).

Se conocen en la técnica métodos para detectar mutaciones de Ras. Dichos medios incluyen, entre otros, secuenciación directa y utilización de un ensayo de diagnóstico de alta sensibilidad (con marcado CE-IVD), p. ej., como se describe en Domagala, et al., Pol J Pathol 3: 145-164. (2012), que se incorpora a este documento en su totalidad mediante referencia, incluido TheraScreen PCR; AmoyDx; PNAClamp; RealQuality; EntroGen; LightMix; StripAssay; Hybcell plexA; Devyser; Surveyor; Cobas y TheraScreen Pyro. Ver, también, por ejemplo, WO 2020/106640.

En algunas modalidades, un cáncer comprende una mutación de Ras Q61H y una mutación de 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,a ETV6, NPM1 o MYH11. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer pulmonar de células no microcíticas y comprende una mutación de K-Ras Q61H y una mutación de TP53, STK11^{LOF}, CDKN2A, KEAP1, CDKN2B, MTAP, RBM10, SMARCA4, ATM o MYC. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal y comprende una mutación de K-Ras Q61H y una mutación de APC, TP53, SMAD4, PIK3CA, SOX9, FBXW7, PTEN, FLT3, AMER1 o CDK8. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de páncreas y comprende una mutación de K-Ras Q61H y una mutación de TP53, CDKN2A, CDKN2B, MTAP, SMAD4, ATM, AKT2, RNF43, GATA6 o SF381. En algunas

modalidades, el cáncer es mieloma múltiple y comprende una mutación de K-Ras Q61H y una mutación de IGH, TP53, CDKN2C, DNMT3A, RB1, TRAF3, N-Ras, TET2, FAF1 o BRAF. En algunas modalidades, el cáncer es leucemia mielógena aguda y comprende una mutación de K-Ras Q61H y una mutación de 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 de N-Ras, como N-Ras Q61R o N-Ras Q61K. En cualquiera de los casos anteriores, un compuesto también puede inhibir Ras^{WT} (p. ej., K-, H- o $N\text{-}Ras^{WT}$), así como Ras^{amp} (p. ej.K-, H- o $N\text{-}Ras^{amp}$).

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 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 este documento. La célula puede encontrarse in vivo o in vitro.

Terapia combinada

Los métodos de la invención pueden incluir un compuesto de la invención utilizado solo o combinado con una o más terapias adicionales (p. ej., tratamientos no farmacológicos o agentes terapéuticos). Las dosis de una o más de las terapias adicionales (p. ej., tratamientos no farmacológicos o agentes terapéuticos) pueden reducirse de las dosis habituales 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 (p. ej., Black et al., *Neurology* 65:S3-S6 (2005)).

Un compuesto de la presente invención se puede administrar 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 (p. ej., tratamiento no farmacológico o agente terapéutico) proporcionan un efecto terapéutico (p. ej., efecto terapéutico sinérgico o aditivo). Un compuesto de la presente invención y una terapia adicional, como un antineoplásico, se pueden administrar juntos, como en una composición farmacéutica unitaria, o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede hacerse de manera simultánea o secuencial. Dicha administración secuencial puede ser cercana o espaciada en el tiempo.

En algunas modalidades, la terapia adicional es la administración de agentes limitantes de efectos secundarios (p. ej., agentes destinados a 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 usar en combinación con un agente terapéutico que trata las náuseas. Ejemplos de agentes que se pueden usar para tratar las náuseas incluyen: dronabinol, granisetrón, metoclopramida, ondansetrón y proclorperazina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen un tratamiento no farmacológico (p. ej., cirugía o radioterapia). En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen un agente terapéutico (p. ej., un compuesto o producto biológico que es un agente antiangiogénico, un inhibidor de la transducción de señales, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la glucólisis o un inhibidor de la autofagia). En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen un tratamiento no farmacológico (p. ej., cirugía o radioterapia) y un agente terapéutico (p. ej., un compuesto o producto biológico que es un agente antiangiogénico, un inhibidor de la transducción de señales, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la glucólisis o un inhibidor de la autofagia). En otras modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen dos agentes terapéuticos. En incluso otras modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen tres agentes terapéuticos. En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen cuatro o más agentes terapéuticos.

En esta sección Terapia combinada, todas las referencias se incorporan mediante referencia para los agentes descritos, ya sea que se indiquen explícitamente como tales o no.

Terapias no farmacológicas

Ejemplos de tratamientos no farmacológicos incluyen, entre otros, radioterapia, crioterapia, hipertermia, cirugía (p. ej., escisión quirúrgica de tejido tumoral) y terapia de transferencia adoptiva de linfocitos T (ACT).

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

La radioterapia puede usarse para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo, como cáncer, en un sujeto (p. ej., mamífero (p. ej., ser humano)). Las técnicas para administrar radioterapia son conocidas en la técnica. La radioterapia se puede

administrar a través de uno de varios métodos, o una combinación de métodos, que incluyen, entre otros, terapia con haz externo, radioterapia interna, radiación de implante, radiocirugía estereotáxica, radioterapia sistémica, radioterapia y tratamiento intersticial permanente o temporal, terapia braquial. El término "terapia braquial", como se usa en este documento, se refiere a la radioterapia administrada por un material radiactivo espacialmente confinado insertado en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio de enfermedad tisular proliferativa. El término pretende, sin limitación, incluir la exposición a isótopos radiactivos (p. ej., At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 e isótopos radiactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como acondicionador celular de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitativo, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, I-125 como fuente sólida, u otra radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido elaborado a partir de cualquier solución de radionúclidos, por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o se puede producir un fluido radiactivo utilizando una suspensión de un fluido adecuado que contenga pequeñas partículas de sólido, radionúclidos, como Au-198 o Y-90. Además, el o los radionúclidos pueden estar incorporados en un gel o en microesferas radiactivas.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con el fin de matar o inhibir el crecimiento de dichas células. 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 acuerdo con los medios para determinar cantidades efectivas de dichos compuestos descritos en el presente documento. En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención se pueden usar 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) pueden generarse mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, los linfocitos CAR-T se pueden

generar al introducir un vector de expresión adecuado que codifique el 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. Los linfocitos T se pueden obtener de diversas fuentes, incluidas células mononucleares de sangre periférica, médula ósea, tejido de ganglios linfáticos, sangre del cordón umbilical, tejido del timo, tejido de un sitio de infección, ascitis, derrame pleural, tejido del bazo y tumores. En determinadas modalidades de la presente invención, se puede utilizar cualquier cantidad de líneas de linfocitos T disponibles en la técnica. En algunas modalidades, el linfocito T es un linfocito T autógeno. Ya sea antes o después de la modificación genética de los linfocitos T para expresar una proteína deseable (p. ej., un CAR), los linfocitos T generalmente pueden activarse y expandirse mediante métodos como los descritos, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. 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 él. Un compuesto de la presente invención se puede combinar con un segundo, tercer o cuarto agente terapéutico, o más. Un compuesto de la presente invención se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos junto con una o más terapias no farmacológicas.

Por ejemplo, un agente terapéutico puede ser un esteroide. Los esteroides son conocidos en la técnica. En consecuencia, en algunas modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen un esteroide. Esteroides adecuados pueden incluir, entre otros, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difuprednato, enoxolona, fluazacort, flucloronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednideno, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, hidrocortisona, loteprednol etabonato, mazipredona, medrysona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona, prednisolona 25-dietilaminoacetato, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol,

triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona y sales o derivados de estos.

Otros ejemplos de agentes terapéuticos que pueden utilizarse en terapia combinada con un compuesto de la presente invención incluyen compuestos descritos en las siguientes patentes: patentes de los EE. UU. n.os 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 patente 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 producto biológico (p. ej., citocina (p. ej., interferón o una interleucina como IL-2)) utilizado en el tratamiento del cáncer o los síntomas asociados a él. Los productos biológicos son conocidos en la técnica. En algunas modalidades, el producto biológico es un producto biológico con inmunoglobulinas, p. ej., un anticuerpo monoclonal (p. ej., un anticuerpo humanizado, un anticuerpo completamente humano, una proteína de fusión Fc o un fragmento funcional de estos) que actúa como agonista de una diana para estimular una respuesta contra el cáncer o antagoniza un antígeno importante para el cáncer. También se incluyen conjugados anticuerpo-fármaco.

Un agente terapéutico puede ser un inhibidor de puntos de control de linfocitos T. Estos inhibidores de puntos de control son conocidos en la técnica. En una modalidad, el inhibidor de puntos de control es un anticuerpo inhibidor (p. ej., un anticuerpo monoespecífico como un anticuerpo monoclonal). El anticuerpo puede ser, p. ej., humanizado o completamente humano. En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control es una proteína de fusión, p. ej., una proteína de fusión del receptor Fc. En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control es un agente, como un anticuerpo, que interactúa con una proteína del punto de control. En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control es un agente, como un anticuerpo, que interactúa con el ligando de una proteína de punto de control. En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor (p. ej., un anticuerpo inhibidor o inhibidor de moléculas pequeñas) de CTLA-4 (p. ej., un anticuerpo anti-CTLA-4 o una proteína de fusión). En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor o antagonista (p. ej., un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de moléculas pequeñas) de PD-1. En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor o antagonista (p. ej., un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de moléculas pequeñas) de PD-L1. En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor o antagonista (p. ej., un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de moléculas pequeñas

o de fusión Fc) de PD-L2 (p. ej., una proteína de fusión PD-L2/Ig). En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor o antagonista (p. ej., un anticuerpo inhibidor o inhibidor de moléculas pequeñas) de B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, ligandos de la familia B-7 o una combinación de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control es pembrolizumab, nivolumab, PDR001 (NVS), REGN2810 (Sanofi/Regeneron), un anticuerpo PD-L1 como, p. ej., avelumab, durvalumab, atezolizumab, pidilizumab, JNJ-63723283 (JNJ), BGB-A317 (BeiGene & Celgene) o un inhibidor de puntos de control descrito en Preusser, M. et al. (2015) Nat. Rev. Neurol., incluidos, 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, como MBSA43, BMS-986207, MK-7684, COM902, AB154, MTIG7192A u OMP-313M32 (etigilimab). En la técnica se conocen otros anticuerpos anti-TIGIT.

Un agente terapéutico puede ser un agente que trata el cáncer o los síntomas asociados a él (p. ej., un agente citotóxico, moléculas pequeñas no peptídicas u otro compuesto útil en el tratamiento del cáncer o los síntomas asociados a él, en conjunto, un "antineoplásico"). Los antineoplásicos pueden ser, p. ej., agentes quimioterapéuticos o de terapia dirigida. Dichos agentes son conocidos en la técnica.

Los antineoplásicos incluyen inhibidores mitóticos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, alquilantes, antimetabolitos, análogos del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores relacionados, alcaloides de la vinca, epipodopilotoxinas, 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 liberadora de gonadotropina. Otros antineoplásicos incluyen leucovorina (LV), irenotecán, oxaliplatino, capecitabina, paclitaxel y doxetaxel. En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen dos o más antineoplásicos. Los dos o más antineoplásicos se pueden utilizar en una mezcla para administrarse combinados o por separado. La pauta posológica adecuada de antineoplásicos combinados es conocida en la técnica y se describe, 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 antineoplásicos incluyen Gleevec® (mesilato de imatinib); Kyprolis® (carfilzomib); Velcade® (bortezomib); Casodex (bicalutamida); Iressa® (gefitinib); alquilantes como tiotepa y ciclofosfamida; alquilsulfonatos como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas como benzodopa, carbocuona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamina; acetogeninas (específicamente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; sarcodictina A; espongistatina; mostazas nitrogenadas como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos como los antibióticos de enedina (p. ej., caliqueamicina, como caliqueamicina gammall y caliqueamicina omegall (ver, p. ej., *Agnew, Chem. Intl. Ed Engl.* 33:183-186 (1994)); dinemicina como dinemicina A; bisfosfonatos como clodronato; una esperamicina; cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos de antiobióticos de enedina de cromoproteínas relacionados, aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, calicheamicina, carabicina, caminomicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, adriamicina (doxorrubicina), morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina, desoxidoxorrubicina, epirrubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico como denopterina, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; antisuprarrenales

como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; regeneradores de ácido fólico como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona como epotilona B; etoglucido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidamina; maytansinoides como maytansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; phenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; complejo de polisacáridos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; tricotecenos como toxina T- 2, verracurina A, roridina A y anguidina; uretano; vindesina; dacarbacina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinosida ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, p. ej., Taxol® (paclitaxel), Abraxane® (formulación de nanopartículas de paclitaxel diseñadas con albúmina libre de cremophor) y Taxotere® (doxetaxel); clorambucilo; tamoxifeno (Nolvadex™); raloxifeno; 4(5)-imidazoles inhibidores de 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 como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; Navelbine® (vinorelbina); novantrone; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; ibandronato; irinotecán (p. ej., CPT-11); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides como ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina (p. ej., Xeloda®); y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Ejemplos adicionales no taxativos de antineoplásicos incluyen trastuzumab (Herceptin®), bevacizumab (Avastin®), cetuximab (Erbitux®), rituximab (Rituxan®), Taxol®, Arimidex®, ABVD, avicine, abagovomab, acridina carboxamida, adecatumumab, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, alfaradina, alvocidib, 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, amonafida, antracenediona, inmunotoxinas anti-CD22, antineoplásicos (p. ej., agentes antineoplásicos no específicos del ciclo celular y otros antineoplásicos descritos en este documento), hierbas antitumorales, apazicuona, atiprimod, azatioprina, belotecán, bendamustina, BIBW 2992, biricodar, brostalicina, briostatina, butionina sulfoximina, CBV (quimioterapia), caliculina, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitrucina, enocitabina, eribulina, exatecán, exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, imexon, imiquimod, indolocarbazol, irofulven,

laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecan, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatino, olaparib, ortataxel, PAC-1, papaya, pixantrona, inhibidores del proteasoma, rebecamicina, resiquimod, rubitecán, 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 antineoplásicos incluyen productos naturales como alcaloides de la vinca (p. ej., vinblastina, vincristina y vinorelbina), epidipodofilotoxinas (p. ej., etopósido y tenipósido), antibióticos (p. ej., dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina e idarrubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina), mitomicina, enzimas (p. ej., 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, alquilantes antiproliferativos/antimitóticos como mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán y clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (p. ej., hexametilmelamina y tiotepa), inhibidores de CDK (p. ej., 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 (p. ej., busulfán), nitrosoureas (p. ej., carmustina (BCNU) y análogos, y estreptozocina), tracenos-dacarbazinina (DTIC), antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos como análogos del ácido fólico, análogos de pirimidina (p. ej., fluorouracilo, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina), inhibidores de la aromatasa (p. ej., anastrozol, exemestano y letrozol) y complejos de coordinación de platino (p. ej., cisplatino y carboplatino), procarbazina, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) (p. ej., tricostatina, butirato de sodio, apicidán, ácido hidroxámico suberoilanilida, vorinostat, belinostat, LBH 589, romidepsina, ACY-1215 y panobinostat), inhibidores de mTOR (p. ej., vistusertib, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus y sirolimus), inhibidores de KSP(Eg5) (p. ej., Array 520), agentes de unión al ADN (p. ej., Zalypsis®), inhibidores de PI3K como inhibidor de PI3K delta (p. ej., GS-1101 y TGR-1202), inhibidor de PI3K delta y gamma (p. ej., CAL-130), copanlisib, alpelisib y idelalisib; inhibidor multicinasa (p. ej., TG02 y sorafenib), hormonas (p. ej., estrógeno) y agonistas hormonales como agonistas de la hormona liberadora de la hormona leutinizante (LHRH) (p. ej., goserelina, leuprolida y triptorelina), anticuerpo neutralizante de BAFF (p. ej., LY2127399) , inhibidores de IKK, inhibidores de p38MAPK,

anti-IL-6 (p. ej., CNT0328), inhibidores de la telomerasa (p. ej., GRN 163L), inhibidores de la aurora cinasa (p. ej., MLN8237), anticuerpos monoclonales de superficie celular (p. ej., anti-CD38 (HUMAX-CD38), anti-CSl (p. ej., elotuzumab), inhibidores de HSP90 (p. ej., 17 AAG y KOS 953), inhibidores de P13K/Akt (p. ej., perifosina), inhibidores de Akt (p. ej., GSK-2141795), inhibidores de PKC (p. ej., enzastaurina) , FTI (p. ej., Zarnestra™), anti-CD138 (p. ej., BT062), inhibidores de cinasa específicos de Torcl/2 (p. ej., INK128), agentes dirigidos a ER/UPR (p. ej., MKC-3946), inhibidores de cFMS (p. ej., ARRY- 382), inhibidores de JAK1/2 (p. ej., CYT387), inhibidores de PARP (p. ej., olaparib y veliparib (ABT-888)) y antagonistas de BCL-2.

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

En algunas modalidades, el antineoplásico es un inhibidor de HER2. Los inhibidores de HER2 son conocidos en la técnica. Ejemplos no taxativos de inhibidores de HER2 incluyen anticuerpos monoclonales como trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Perjeta®); inhibidores de tirosina-cinasas de moléculas pequeñas 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 antineoplásico es un inhibidor de ALK. Los inhibidores de ALK son conocidos en la técnica. 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. Se describen ejemplos adicionales de inhibidores de cinasa ALK en los ejemplos 3-39 de WO05016894.

En algunas modalidades, un antineoplásico es un inhibidor de un miembro secuencia abajo de un receptor tirosina cinasa (RTK)/receptor del factor de crecimiento (p. ej., un inhibidor de SHP2 (p. ej., 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 (p. ej., estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este), un inhibidor de SOS1 (p. ej., BI-1701963, BI-3406, SDR5, BAY-293, MRTX-0902 o RMC-5845, o una sal, solvato, isómero (p. ej., 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 (p. ej., inhibidor de mTORC1 o inhibidor de mTORC2). En algunas modalidades, el antineoplásico es JAB-3312.

En algunas modalidades, un antineoplásico es un inhibidor de SOS1. Los inhibidores de SOS1 son conocidos en la técnica. En algunas modalidades, el inhibidor de SOS1 se selecciona entre 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 (p. ej., estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, un antineoplásico es un inhibidor de Ras adicional o una vacuna para Ras, u otra modalidad terapéutica diseñada para disminuir directa o indirectamente la actividad oncogénica de Ras. Dichos antineoplásicos son conocidos en la técnica. En algunas modalidades, un antineoplásico 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, como un inhibidor de K-Ras G12C, 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, IL-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, 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, como JAB-23000. En algunas modalidades, el inhibidor de KRAS(OFF) es un inhibidor de pan-KRAS(OFF). En modalidades especificas, el inhibidor de pan-KRAS(OFF) es JAB-23400, JAB-23425, BI-2493, BI-2865, QTX-3034 (preferentemente G12D), QTX3544 (preferentemente 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 se selecciona de un inhibidor de Ras(ON) (es decir, Ras en su estado unido a GTP) descrito en los siguientes documentos, incorporado en este documento mediante referencia en su totalidad, o una sal, solvato, isómero (p. ej.,

estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este: 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, como los de los siguientes documentos, que se incorporan a este documento mediante referencia en su totalidad: 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, 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 MAP cinasa (MAPK) (o “inhibidor de MAPK”). Dichos agentes son conocidos en la técnica. Los inhibidores de MAPK incluyen, entre otros, uno o más inhibidores de MAPK descritos en Cancers (Basilea) sep. de 2015; 7(3): 1758–1784. Por ejemplo, el inhibidor de MAPK se puede seleccionar entre 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 nov. de 2014;9(11)); y GSK1120212 (o JTP-74057, descrito en Clin Cancer Res. 1 de mar. de 2011;17(5):989-1000). El inhibidor de MAPK puede ser PLX8394, LXH254, GDC-5573 o LY3009120.

En algunas modalidades, un antineoplásico es un disruptor o inhibidor de las vías de señalización de RAS-RAF-ERK o PI3K-AKT-TOR o PI3K-AKT. Dichos antineoplásicos son conocidos en la técnica. El inhibidor de PI3K/AKT puede incluir, entre otros, uno o más inhibidores de PI3K/AKT descritos en Cancers (Basilea) sep. de 2015; 7(3): 1758–1784. Por ejemplo, el inhibidor de PI3K/AKT se puede seleccionar entre uno o más de NVP-BEZ235; BGT226; XL765/SAR245409; SF1126; GDC-0980; PI-103; PF-04691502; PKI-587; GSK2126458.

En algunas modalidades, un antineoplásico es un antagonista de PD-1 o PD-L1. Dichos antineoplásicos son conocidos en la técnica.

En algunas modalidades, agentes terapéuticos adicionales incluyen inhibidores de ALK, inhibidores de HER2, inhibidores de EGFR, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de MEK, inhibidores de PI3K, inhibidores de AKT, inhibidores de TOR, inhibidores de MCL-1, inhibidores de BCL-2, inhibidores de SHP2, inhibidores del proteasoma e inmunoterapias. En algunas modalidades, 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 este.

Los inhibidores del EGFR son conocidos en la técnica e incluyen, entre otros, antagonistas de moléculas pequeñas, inhibidores de anticuerpos o nucleótidos antisentido o ARNip específicos. Anticuerpos inhibidores del EGFR útiles incluyen cetuximab (Erbitux®), panitumumab (Vectibix®), zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab. Anticuerpos inhibidores del EGFR adicionales incluyen cualquier anticuerpo anti-EGFR o fragmento de anticuerpo que pueda bloquear parcial o completamente la activación del EGFR mediante su ligando natural. Ejemplos no taxativos de anticuerpos inhibidores del EGFR incluyen los descritos en Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 1993, 67:247-253; Teramoto et al., Cancer 1996, 77:639-645; Goldstein et al., Clin. Cancer Res. 1995, 1:1311-1318; Huang et al., 1999, Cancer Res. 15:59(8):1935-40; y Yang et al., Cancer Res.1999, 59:1236-1243. El inhibidor del EGFR puede ser el anticuerpo monoclonal Mab E7.6.3 (Yang, 1999 mencionado anteriormente) o Mab C225 (n.° de acceso ATCC HB-8508) o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que tenga la especificidad de unión de estos.

Antagonistas de moléculas pequeñas del EGFR incluyen gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®) y lapatinib (TykerB®). Ver, p. ej., 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, el inhibidor de EGFR es osimertinib (Tagrisso®). Otros ejemplos no taxativos de inhibidores del EGFR de moléculas pequeñas incluyen cualquiera de los inhibidores del EGFR descritos en las siguientes publicaciones de patente y todas las sales farmacéuticamente aceptables de dichos inhibidores del EGFR: EP 0520722; EP 0566226; WO96/33980; patente de los EE. UU. n.° 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 de los EE. UU. n.° 5,789,427; patente de los EE. UU. n.° 5,650,415; patente de los EE. UU. n.° 5,656,643; WO99/35146; WO99/35132; WO99/07701 y WO92/20642. Ejemplos adicionales no taxativos de inhibidores del EGFR de moléculas pequeñas 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 del EGFR es un inhibidor de ERBB. En seres humanos, la familia de ERBB contiene HER1 (EGFR, ERBB1), HER2 (NEU, ERBB2), HER3 (ERBB3) y HER (ERBB4).

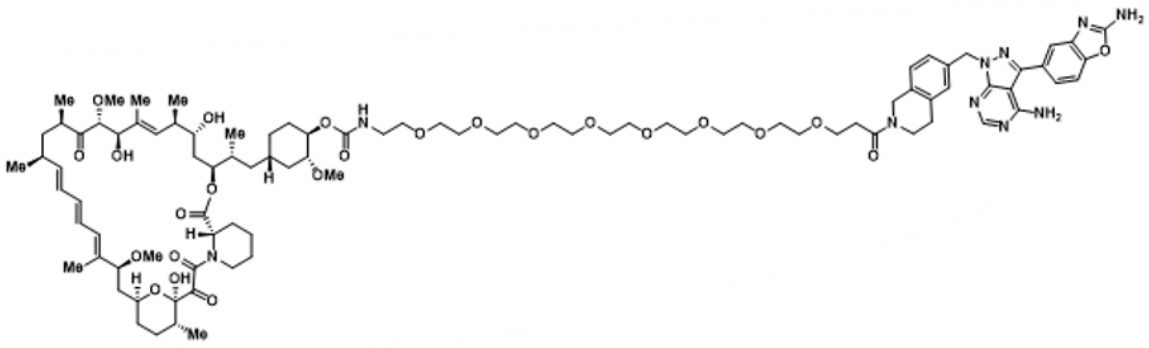
Los inhibidores de MEK son conocidos en la técnica e incluyen, entre otros, pimasertib, selumetinib, cobimetinib (Cotellic®), trametinib (Mekinist®) y binimetinib (Mektovi®). En algunas modalidades, un inhibidor de MEK se dirige a una mutación de MEK que es una mutación de MEK1 de clase I seleccionada entre D67N; P124L; P124S y L177V. En algunas modalidades, la mutación de MEK es una mutación de MEK1 de clase II seleccionada entre ΔE51-Q58; ΔF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P y K57N.

Los inhibidores de PI3K son conocidos en la técnica e incluyen, entre otros, 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)-l-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (descrita en WO08/070740); LY294002 (2-(4-morfolinil)-8-fenil-4H-l-benzopiran-4-ona (que Axon Medchem tiene disponible); PI 103 clorhidrato clorhidrato de (3-[4-(4-morfolinilpirido-[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il] fenol (que Axon Medchem tiene disponible); PIK 75 (2-metil-5-nitro-2-[(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metilen]-1-metilhidrazida-ácido bencensulfónico, monoclorhidrato) (que Axon Medchem tiene disponible); PIK 90 (N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidro-imidazo[l,2-c]quinazolin-5-il)-nicotinamida (que Axon Medchem tiene disponible); AS-252424 (5-[l-[5-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-furan-2-il]-met-(Z)-iliden]-tiazolidin-2,4-diona (que Axon Medchem tiene disponible); TGX-221 (7-metil-2-(4-morfolinil)-9-[1-(fenilamino)etil]-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona (que Axon Medchem tiene disponible), XL-765 y XL-147. Otros inhibidores de PI3K incluyen demetoxiviridina, 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, entre otros, Akt-1-1 (inhibe Aktl) (Barnett et al., Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408); Akt-1-1,2 (inhibe Akl y 2) (Barnett et al., Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408); API-59CJ-Ome (p. ej., Jin et al., Br. J. Cáncer 2004, 91:1808-12); compuestos de 1-H-imidazo[4,5-c]piridinilo (p. ej., WO

05/011700); indol-3-carbinol y derivados de este (p. ej., patente de los EE. UU. n.° 6,656,963; Sarkar y Li J Nutr. 2004, 134(supl. 12):3493S-3498S); perifosina (p. ej., interfiere con la localización de la membrana de Akt; Dasmahapatra et al. Clin. Cancer Res. 2004, 10(15):5242-52); análogos de éteres lipídicos de fosfatidilinositol (p. ej., Gills y Dennis Expert. Opin. Investig. Drugs 2004, 13:787-97); y triciribina (identificador TCN o API-2 o NCI: NSC 154020; Yang et al., Cancer Res. 2004, 64:4394-9).

Los inhibidores de mTOR son conocidos en la técnica e incluyen, entre otros, inhibidores de mTORC1/mTORC2 competitivos del ATP, p. ej., PI-103, PP242, PP30; Torin 1; potenciadores de FKBP12; derivados de 4H-1-benzopiran-4-ona; y rapamicina (también conocida como sirólimus) y derivados de esta, que incluyen: temsirolimus (Torisel®); everolimus (Afinitor®; WO94/09010); ridaforolimus (también conocido como deforolimus o AP23573); rapálogos, p. ej., como se describen en WO98/02441 y WO01/14387, p. ej., AP23464 y AP23841; 40-(2-hidroxietil)rapamicina; 40-[3-hidroxi(hidroximetil)metilpropanoato]-rapamicina (también conocida como CC1779); 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina (también denominada ABT578); 32-desoxorrapamicina; 16-pentiniloxi-32(S)-dihidrorrapamicina; derivados descritos en WO05/005434; derivados descritos en las patentes de los EE. UU. n.os 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 (p. ej., WO05/016252). En algunas modalidades, el inhibidor de mTOR es un inhibidor biestérico (ver, p. ej., WO2018204416, WO2019212990 y WO2019212991), como RMC-5552, que tiene la estructura



.

Los inhibidores de BRAF que pueden usarse 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 de BRAF de clase 3. En algunas modalidades, la mutación de BRAF de clase 3 se selecciona entre 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, entre otros, 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 tumoral y con la resistencia, no solo a las quimioterapias tradicionales sino también a 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, incluidas la proliferación, la diferenciación, el mantenimiento del ciclo celular y la migración. SHP2 tiene dos dominios de homología Src 2 en el estremo N (N-SH2 y C-SH2), un dominio catalítico (PTP) y una cola en el extremo C. Los dos dominios SH2 controlan la localización subcelular y la regulación funcional de SHP2. La molécula existe en una conformación inactiva y autoinhibida estabilizada por una red de unión que involucra residuos de los dominios N-SH2 y PTP. La estimulación mediante, por ejemplo, citocinas o factores de crecimiento que actúan a través de receptores de tirosina cinasas (RTK) da lugar a la exposición del sitio catalítico, lo que da como resultado la activación enzimática de SHP2.

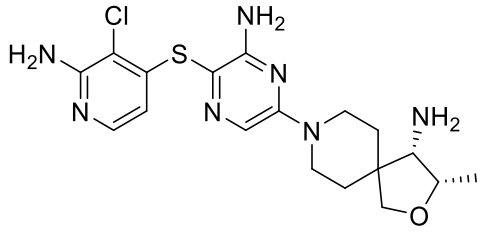
El SHP2 participa en la señalización a través de las vías de la proteína cinasa activada por mitógenos RAS (MAPK), JAK-STAT o fosfoinositol 3-cinasa-AKT. Se han identificado mutaciones en el gen PTPN11 y posteriormente en SHP2 en varias enfermedades del desarrollo humano, como el síndrome de Noonan y el síndrome LEOPARD, así como en cánceres humanos, como leucemia mielomonocítica juvenil, neuroblastoma, melanoma, leucemia mielógena aguda y cánceres de mama, pulmonares y de colon. Algunas de estas mutaciones desestabilizan la conformación autoinhibida de SHP2 y favorecen la autoactivación o la activación potenciada de SHP2 impulsada por el factor de crecimiento. El SHP2, por lo tanto, representa una diana muy atractiva para el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de diversas enfermedades, incluido el cáncer. Se ha demostrado que un inhibidor de SHP2 (p. ej., RMC-4550 o SHP099) en combinación con un inhibidor de la vía RAS (p. ej., un inhibidor de MEK) inhibe la proliferación de múltiples líneas celulares cancerosas in vitro (p. ej., cáncer de páncreas, pulmonar, de ovario y de mama). Por lo tanto, la terapia combinada que involucra un inhibidor de SHP2 con un

inhibidor de la vía RAS podría ser una estrategia general para prevenir la resistencia tumoral en una amplia gama de neoplasias malignas.

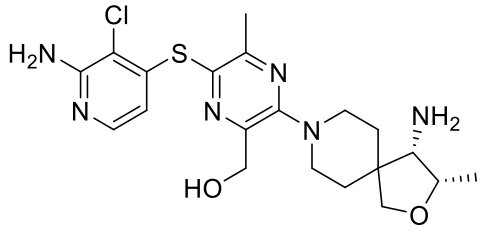
Ejemplos no taxativos de dichos inhibidores de SHP2 que se conocen en la técnica incluyen: Chen *et al. Mol Pharmacol*. 2006, *70*, 562; Sarver *et al*., *J. Med. Chem.* 2017, 62, 1793; Xie *et al*., *J. Med. Chem.* 2017, 60, 113734 e Igbe *et al*., *Oncotarget*, 2017, 8, 113734; y las solicitudes PCT: WO 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 (p. ej., estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos, cada uno de los cuales se incorpora a este documento mediante referencia.

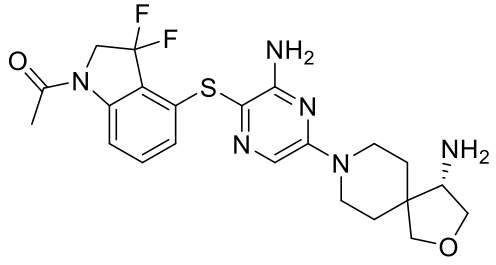
En algunas modalidades, un inhibidor de SHP2 se une en el sitio activo. En algunas modalidades, un inhibidor de SHP2 es un inhibidor irreversible de tipo mixto. En algunas modalidades, un inhibidor de SHP2 se une a un sitio alostérico, p. ej., un inhibidor alostérico no covalente. En algunas modalidades, un inhibidor de SHP2 es un inhibidor de SHP2 covalente, 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 SHP2 es un inhibidor reversible. En algunas modalidades, un inhibidor de SHP2 es un inhibidor irreversible. En algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es SHP099. En algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es TNO155, que tiene la estructura:



, o una sal, solvato, isómero (p. ej., 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 estructura:

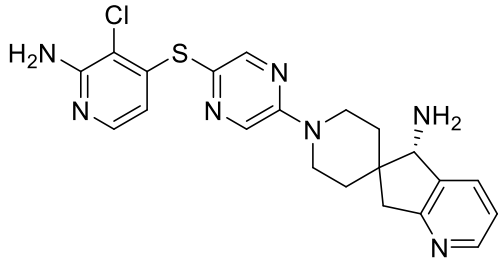


, o una sal, solvato, isómero (p. ej., estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es JAB-3068, que tiene la estructura



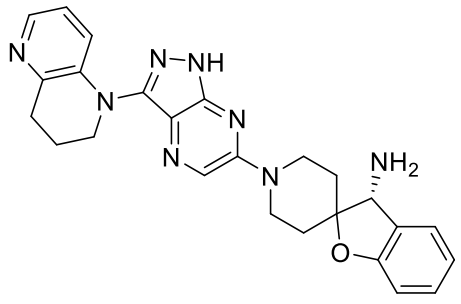
,

o una sal, solvato, isómero (p. ej., 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 (p. ej., estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es RLY-1971, que tiene la estructura



,

o una sal, solvato, isómero (p. ej., 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. Ver, 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 mutaciones de Ras (p. ej., RMC-6236). En algunas modalidades, el cáncer es cáncer pulmonar y el tratamiento comprende la administración de un inhibidor de Ras de la presente invención

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

Los inhibidores del proteasoma son conocidos en la técnica e incluyen, entre otros, carfilzomib (Kyprolis®), bortezomib (Velcade®) y oprozomib.

Las inmunoterapias incluyen, entre otras, anticuerpos monoclonales, imidas inmunomoduladoras (IMiD), agonistas de GITR, linfocitos T genéticamente modificados (p. ej., células CAR-T), anticuerpos biespecíficos (p. ej., BiTE) y anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA4, anti- LAGl y anti-OX40). Son conocidas otras inmunoterapias 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 IMiD incluye la talidomida y sus análogos (lenalidomida, pomalidomida y apremilast).

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 se describen anticuerpos anti-PD-1 ilustrativos y métodos para su uso, así como en otras partes de este documento.

Los inhibidores de FGFR, como pemigatinib y erdafitinib, incluidos inhibidores de FGFR2 e inhibidores de FGFR4, son conocidos en la técnica. Ver, p. ej., Cancers (Basilea), junio de 2021; 13(12) 2968.

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

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

Los inhibidores de MAT2A, como AG-270 e IDE397, son conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Exp Opin Ther Patents (2022) DOI: 10.1080/13543776.2022.2119127.

Los agonistas de GITR incluyen, entre otros, proteínas de fusión de GITR y anticuerpos anti-GITR (p. ej., anticuerpos anti-GITR bivalentes), como una proteína de fusión de GITR descrita en la patente de los EE. UU. n.° 6,111,090, la patente de los EE. UU. n.° 8,586,023, WO2010/003118 y WO2011/090754; o un anticuerpo anti-GITR descrito, p. ej., en la patente de los EE. UU. n.° 7,025,962, EP 1947183, patente de los EE. UU. n.° 7,812,135,

patente de los EE. UU. n.° 8,388,967, patente de los EE. UU. n.° 8,591,886, patente de los EE. UU. n.° 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 agente terapéutico que puede utilizarse en combinación con los compuestos de la invención es un agente antiangiogénico. Los agentes antiangiogénicos son conocidos en la técnica e incluyen, entre otros, composiciones químicas, anticuerpos, regiones de unión a antígenos, radionúclidos, y combinaciones y conjugados de estos, preparados sintéticamente in vitro. Un agente antiangiogénico puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (p. ej., activación o inhibición de receptores o enzimas) y, por lo tanto, favorecer la muerte celular o detener el crecimiento celular. En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen un agente antiangiogénico.

Los agentes antiangiogénicos pueden ser inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasas de la matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasas de la matriz 9) e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa 11). Ejemplos no taxativos 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 la 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 en las patentes de los EE. UU. n.ºs 5,863,949 y 5,861,510. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que no tienen o tienen poca actividad inhibidora de MMP-1. Más preferidos son aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 o AMP-9 respecto a otras metaloproteinasas de la matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP- 7, MMP- 8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

Otros agentes antiangiogénicos ilustrativos incluyen agentes inhibidores del KDR (receptor del dominio de cinasa) (p. ej., anticuerpos y regiones de unión al antígeno que se unen específicamente al receptor del dominio de cinasa), agentes anti-VEGF (p. ej., anticuerpos o regiones de unión al antígeno que se unen específicamente al VEGF (p. ej., bevacizumab) o receptores de VEGF solubles o una región de unión al ligando de estos), como VEGF-

TRAP™, y agentes del receptor anti-VEGF (p. ej., anticuerpos o regiones de unión al antígeno que se unen específicamente a estos), inhibidores de VEGF, agentes inhibidores de EGFR (p. ej., anticuerpos o regiones de unión al antígeno que se unen específicamente a estos), como Vectibix® (panitumumab), erlotinib (Tarceva®), agentes anti-Angl y anti-Ang2 (p. ej., anticuerpos o regiones de unión al antígeno que se unen específicamente a estos o a sus receptores, p. ej., Tie2/Tek) y agentes inhibidores de la cinasa anti-Tie2 (p. ej., anticuerpos o regiones de unión al antígeno que se unen específicamente a estos). Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (US2003/0162712; US6,413,932), agentes anti-TWEAK (p. ej., anticuerpos que se unen específicamente o regiones de unión al antígeno, o antagonistas solubles del receptor de TWEAK; ver US6,727,225), dominio de distintegrina ADAM para antagonizar la unión de la integrina a sus ligandos (US 2002/0042368), mediante la unión específica a anticuerpos contra el receptor eph o anticuerpos antiefrina o regiones de unión al antígeno (patentes de los EE. UU. n.ºs 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 (p. ej., anticuerpos que se unen específicamente o regiones de unión al antígeno), así como anticuerpos o regiones de unión al antígeno que se unen específicamente a ligandos de PDGF-BB, y agentes inhibidores de la cinasa de PDGFR (p. ej., anticuerpos o regiones de unión al antígeno que se unen específicamente a estos). Agentes antiangiogénicos adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EUA); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, EPO 0770622); pegaptanib octasodium, (Gilead Sciences, EUA); Alphastatin, (BioActa, Reino Unido); M-PGA, (Celgene, EUA, US 5712291); ilomastat, (Arriva, EUA, US5892112); emaxanib, (Pfizer, EUA, US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza) 2-metoxiestradiol (EntreMed, EUA); TLC ELL-12 (Elan, Irlanda); acetato de anecortavo (Alcon, EUA); Mab alfa-D148 (Amgen, EUA); CEP-7055 (Cephalon, EUA); Mab anti-Vn (Crucell, Países Bajos), DACantiangiogénico (ConjuChem, Canadá); angiocidina (InKine Pharmaceutical, EUA); KM-2550 (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879 (Pfizer, EUA); CGP-79787 (Novartis, Suiza, EP 0970070); tecnología ARGENT (Ariad, EUA); YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, EUA); fragmento E de fibrinógeno (BioActa, Reino Unido); inhibidor angiogénico (Trigen, Reino Unido); TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals, EUA); SC-236 (Pfizer, EUA); ABT-567 (Abbott, EUA); Metastatina (EntreMed, EUA); maspin (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol (Oncology Sciences Corporation, EUA); ER-68203-00 (IV AX, EUA); BeneFin (Lane Labs, EUA); Tz-93 (Tsumura, Japón); TAN-1120 (Takeda, Japón); FR-111142 (Fujisawa, Japón, JP 02233610); factor plaquetario 4 (RepliGen, EUA, EP 407122); antagonista del factor de

crecimiento del endotelio vascular (Borean, Dinamarca); bevacizumab (pINN) (Genentech, EUA); inhibidores angiogénicos (SUGEN, EUA); XL 784 (Exelixis, EUA); XL 647 (Exelixis, EUA); MAb, integrina alfa5beta3, segunda generación (Applied Molecular Evolution, EUA y MedImmune, EUA); clorhidrato de enzastaurina (Lilly, EUA); CEP 7055 (Cephalon, EUA y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); rBPI 21 y antiangiogénicos derivados de BPI (XOMA, EUA); PI 88 (Progen, Australia); cilengitida (Merck KGaA, Alemania; Universidad Técnica de Múnich, Alemania, Scripps Clinic and Research Experimentalation, EUA); AVE 8062 (Ajinomoto, Japón); AS 1404 (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EUA); Endostatina (Boston Childrens Hospital, EUA); ATN 161 (Attenuon, EUA); 2-metoxiestradiol (Boston Childrens Hospital, EUA); ZD 6474, (AstraZeneca, Reino Unido); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, Reino Unido); PPI 2458, (Praecis, EUA); AZD 9935, (AstraZeneca, Reino Unido); AZD 2171 (AstraZeneca, Reino Unido); vatalanib (pINN), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la vía del factor tisular, (EntreMed, EUA); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, EUA); xantorrizol, (Universidad de Yonsei, Corea del Sur); vacuna, basada en genes, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Experimentalation, EUA); SPV5.2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (Universidad de California en San Diego, EUA); PX 478, (ProlX, EUA); METASTATINA, (EntreMed, EUA); troponina I, (Universidad de Harvard, EUA); SU 6668, (SUGEN, EUA); OXI 4503, (OXiGENE, EUA); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EUA); motuporamina C, (Universidad de Columbia Británica, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, Reino Unido); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, Reino Unido); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Universidad de Harvard, EUA); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénica, (EntreMed, EUA); inhibidor del activador del plasminógeno urocinasa, (Dendreon, EUA); oglufanida (pINN), (Melmotte, EUA); inhibidores de HIF-lalfa, (Xenova, Reino Unido); CEP 5214, (Cephalon, EUA); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); Angiocidina, (InKine, EUA); A6, (Angstrom, EUA); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, Reino Unido); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EUA); CP 564959, (OSI, EUA); CP 547632, (Pfizer, EUA); 786034, (GlaxoSmithKline, Reino Unido); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol; anginex (Universidad de Maastricht, Países Bajos, y Universidad de Minnesota, EUA); ABT 510 (Abbott, EUA); AAL 993 (Novartis, Suiza); VEGI (ProteomTech, EUA); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa; SU 11248 (Pfizer, EUA y SUGEN, EUA); ABT 518, (Abbott, EUA); YH16 (Yantai Rongchang, China); S-3APG

(Boston Childrens Hospital, EUA y EntreMed, EUA); MAb, KDR (ImClone Systems, EUA); MAb, alfa5 beta (Protein Design, EUA); inhibidor de la cinasa KDR (Celltech Group, Reino Unido, y Johnson & Johnson, EUA); GFB 116 (Universidad del Sur de Florida, EUA y Universidad de Yale, EUA); CS 706 (Sankyo, Japón); profármaco combretastatina A4 (Universidad Estatal de Arizona, EUA); condroitinasa AC (IBEX, Canadá); BAY RES 2690 (Bayer, Alemania); AGM 1470 (Universidad de Harvard, EUA, Takeda, Japón, y TAP, EUA); AG 13925 (Agouron, EUA); Tetratiomolibdato (Universidad de Michigan, EUA); GCS 100 (Universidad Estatal de Wayne, EUA) CV 247 (Ivy Medical, Reino Unido); CKD 732 (Chong Kun Dang, Corea del Sur); irsogladina, (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577 (Aventis, Francia); WX 360 (Wilex, Alemania); escualamina, (Genaera, EUA); RPI 4610 (Sirna, EUA); inhibidores de la heparanasa (InSight, Israel); KL 3106 (Kolon, Corea del Sur); Honokiol (Universidad Emory, EUA); ZK CDK (Schering AG, Alemania); ZK Angio (Schering AG, Alemania); ZK 229561 (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300 (XOMA, EUA); VGA 1102 (Taisho, Japón); antagonistas de VE-cadherina-2 (ImClone Systems, EUA); Vasostatina (National Institutes of Health, EUA); Flk-1 (ImClone Systems, EUA); TZ 93 (Tsumura, Japón); Tumstatina (Beth Israel Hospital, EUA); FLT 1 soluble truncada (receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular 1) (Merck & Co, EUA); ligandos de Tie-2 (Regeneron, EUA); e inhibidor de la trombospondina 1 (Allegheny Health, Education and Research Experimentalation, EUA).

Otros ejemplos de agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con compuestos de la invención incluyen agentes (p. ej., anticuerpos, regiones de unión al antígeno o receptores solubles) que se unen específicamente e inhiben la actividad de factores de crecimiento, 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. Dichos agentes son conocidos en la técnica.

Otro ejemplo de 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, entre otros, cloroquina, 3-metiladenina, hidroxicloroquina (Plaquenil™), bafilomicina A1, ribósido de 5-amino-4-imidazol carboxamida (AICAR), ácido okadaico, autofagia. toxinas de algas supresoras que inhiben las proteínas fosfatasas de tipo 2A o tipo 1, análogos del AMPc y fármacos que elevan los niveles de AMPc como la adenosina, LY204002, el ribósido de N6-mercaptopurina y la vinblastina. Además, también puede usarse ARNip o antisentido que inhibe la expresión de proteínas que incluyen, entre

otras, ATG5 (que participan en la autofagia). En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen un inhibidor de la autofagia.

Otro ejemplo de un agente terapéutico que puede usarse en combinación con compuestos de la invención es un agente antineoplásico, que son conocidos en la técnica. En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen un agente antineoplásico. Ejemplos no taxativos de agentes antineoplásicos incluyen acemanano, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ancer, ancestim, arglabina, trióxido de arsénico, BAM-002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetrorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina diftitox, deslorelina, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifluridina, doxorrubicina , bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, diclofenaco HIT, interferón alfa, daunorrubicina, doxorrubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirrubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación de gimeracilo/oteracilo/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfafetoproteína fetal humana, ácido ibandrónico, idarrubicina (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-Nl, interferón alfa-n3, interferón alfacón-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-la, interferón beta-lb, interferón gamma, interferón gamma-la natural, interferón gamma-lb, interleucina-1 beta, iobenguano, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinano, letrozol, interferón alfa leucocitario, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario no coincidente, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, nuevas proteínas estimulantes de la eritropoyesis, octreotida NSC 631570, oprelvekin, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, pentosano polisulfato de sodio, pentostatina, picibanil, pirarrubicina, anticuerpo policlonal de conejo antitimocítico, polietilenglicol interferón alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburiembodiment, etidronato de renio Re 186, retinamida RII, rituximab, romurtida, samario (Sm 153) lexidronam, sargramostim, sizofirano, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina,

tazaroteno, tegafur, temoporfina, temozolomida, tenipósido , tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tirotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfano, 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, estimalámero de zinostatina 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 gastrina 17, terapia génica de HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, MAb CA 125 (Biomira), MAb contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development), MAb HER-2 y Fc (Medarex), MAb 105AD7 idiotípico (CRC Technology), MAb CEA idiotípico (Trilex), MAb LYM-1-yodo 131 (Techni clone), MAb mucina epitelial polimórfica-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, gadolinio motexafina, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat , RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatino, fenilacetato sódico, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etil etiopurpurina de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna contra el melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna de oncolisado de melanoma (New York Medical College), vacuna de melanoma vírico de lisados celulares (Royal Newcastle Hospital) o valspodar.

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 (Kadcila®); aflibercept (Eilea®); 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 (Milotarg®); golimumab (Simponi®); ibritumomab tiuxetan (Zevalin®); infliximab (Remicade®); motavizumab (Numax®); natalizumab (Tysabri®); obinutuzumab (Gazyva®); ofatumumab (Arzerra®); omalizumab (Xolair®); palivizumab (Synagis®); pertuzumab (Perjeta®); pertuzumab (Perjeta®); ranibizumab (Lucentis®); raxibacumab (Abthrax®); tocilizumab (Actemra®); tositumomab; tositumomab-i-131; tositumomab y tositumomab-i-131 (Bexxar®); ustekinumab (Stelara®); AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 706; AMG 745 y AMG 951.

Los compuestos descritos en este documento pueden usarse en combinación con los agentes descritos en este documento u otros agentes adecuados, según la enfermedad a tratar. Por lo tanto, en algunas modalidades, el uno o más compuestos de la divulgación se administrarán junto con otras terapias descritas en este documento. Cuando se usan en terapia combinada, los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar con el segundo agente simultáneamente o por separado. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma farmacéutica, la administración simultánea en formas farmacéuticas separadas y la administración separada. Es decir, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos en el presente documento pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Alternativamente, un compuesto de la invención y cualquiera de las terapias descritas en el presente documento se pueden administrar simultáneamente, en donde ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente divulgación puede administrarse y seguirse 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 descritas en el presente documento se administran con unos pocos minutos de diferencia, con unas pocas horas de diferencia, o con unos pocos días de diferencia.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la primera terapia (p. ej., un compuesto de la invención) y una o más terapias adicionales se administran de manera 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, 14 horas, hasta horas 16, hasta 17 horas, hasta 18 horas, hasta 19 horas hasta 20 horas, hasta 21 horas,

hasta 22 horas, hasta 23 horas, hasta 24 horas, o hasta 1-7, 1-14, 1-21 o 1-30 días antes o después de la una o más terapias adicionales.

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

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

Ejemplos

La divulgación se ilustra además con los siguientes ejemplos y ejemplos de síntesis, que no deben interpretarse como que se limitara esta divulgación en su alcance o espíritu a los procedimientos específicos descritos en este documento. Se debe comprender que los ejemplos se proporcionan para ilustrar determinadas modalidades y que no se pretende con ellos limitar el alcance de la divulgación. Debe comprenderse además que se puede recurrir a otras modalidades diversas, a modificaciones y equivalentes de estas que puedan presentarse a los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de la presente divulgación o del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Síntesis químicas

Las definiciones que se utilizan en los siguientes ejemplos y en otras partes de este documento son:

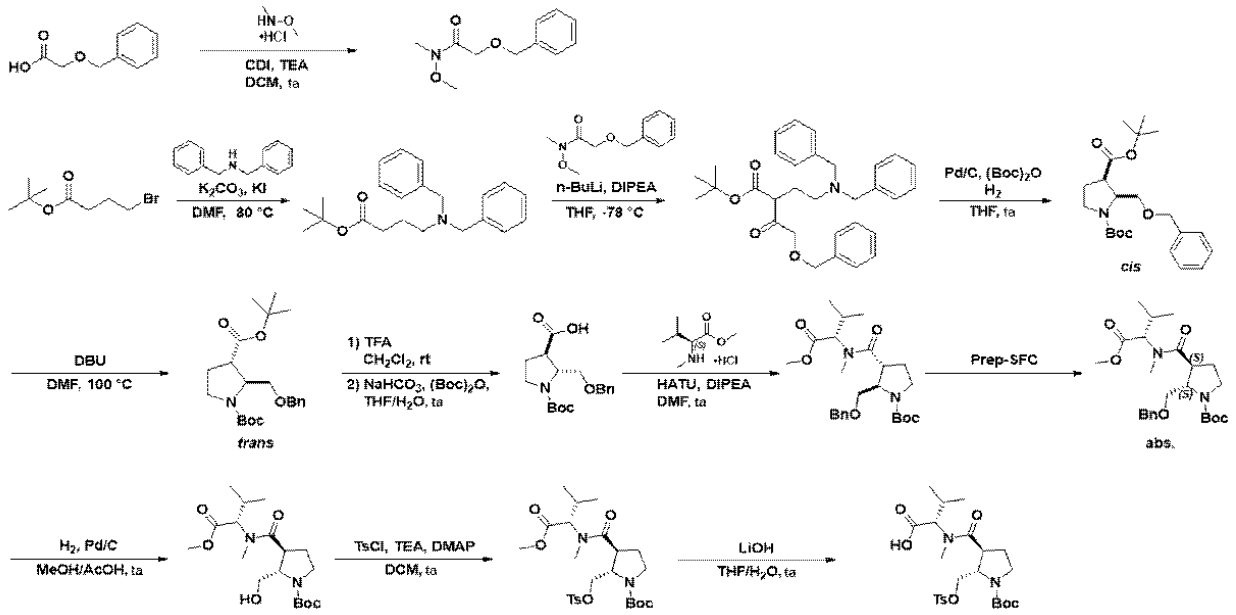
CH_2Cl_2, DCM	Cloruro de metileno, diclorometano
CH_3CN, MeCN	Acetonitrilo
CuI	Yoduro de cobre (I)
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etilo
h	hora
H_2O	Agua
HCl	Ácido clorhídrico
K_3PO_4	Fosfato de potasio (tribásico)
MeOH	Metanol
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
NMP	N-metilpirrolidona
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)

Instrumentación

La recopilación de datos de espectrometría de masas se realizó con un LCMS-2020 de Shimadzu, un 1260LC-6120/6125MSD de Agilent, un LCMS-2010EV de Shimadzu o un Acquity UPLC de Aguas, con un detector QDa o detector SQ 2. Las muestras se inyectaron en sus fase líquida en una C-18 de fase inversa. Los compuestos eluyeron de la columna con un gradiente de acetonitrilo y se introdujeron en el analizador de masas. El análisis de datos inicial se llevó a cabo con Agilent ChemStation, Shimadzu LabSolutions o Aguas MassLynx. Los datos de NMR se recopilaron con un instrumento Bruker AVANCE III HD 400MHz, Bruker Ascend 500MHz o Varian 400MHz y los datos brutos se analizaron con TopSpin o Mestrelab Mnova.

Síntesis de intermedios

Intermedio 1. Síntesis de ácido (2*S*)-2-{1-[(2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-{[(4-metilbencensulfonil)oxi]metil}pirrolidin-3-il]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoico



Paso 1. A una solución agitada de ácido (benciloxi)acético (200 g, 1200 mmol) en DCM (2 L) se le añadió CDI (254 g, 1560 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después se añadió TEA (335 mL, 2410 mmol) y clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (164 g, 1690 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con 1M de solución ac. de HCl (4 x 800 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose 2-(benciloxi)-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (238 g, rendimiento de 85 %) como un aceite de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{11}H_{15}NO_3$: 210,1; experimental 210,1.

Paso 2. A una solución de dibencilamina (177 g, 896 mmol) en DMF (500 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió 4-bromobutanoato de *tert*-butilo (200 g, 896 mmol), K_2CO_3 (248 g, 1800 mmol) y KI (14,9 g, 90,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C. Luego, la mezcla de reacción se sometió a enfriamiento rápido con H_2O a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL), se trató con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose 4-(dibencilamino)butanoato de *tert*-butilo (233 g, rendimiento de 71 %) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{11}H_{15}NO_3$: 340,2; experimental 340,2.

Paso 3. A una solución agitada de DIPA (116 mL, 821 mmol) en THF seco (1,5 L) se le añadió gota a gota n-BuLi (328 mL, 821 mmol) a –78 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C antes de volver a enfriarse a –78 °C. Después se añadió gota a gota 4-(dibencilamino)butanoato de *tert*-butilo (186 g, 547 mmol) en THF seco (743 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Luego se añadió gota

a gota 2-(benciloxi)-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (137 g, 657 mmol) en THF seco (550 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a –78 °C. Después, la reacción se sometió a enfriamiento rápido con NH_4Cl (500 mL) sat. ac., se extrajo con EtOAc (3 x 2 L), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose 4-(benciloxi)-2-[2-(dibencilamino)etil]-3-oxobutanoato de *tert*-butilo (168 g, rendimiento de 57 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{31}H_{37}NO_4$: 488,3; experimental 488,3.

Paso 4. A una solución de 4-(benciloxi)-2-[2-(dibencilamino)etil]-3-oxobutanoato de *tert*-butilo (168 g, 344 mmol) y Boc_2O (90,1 g, 413 mmol) en THF (1,7 L) se le añadió Pd/C al 10 % (83,9 g, 788 mmol). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente en 2,5 atm de H_2 durante 18 h, se filtró con un lecho de Celite y se concentró a presión reducida. El producto bruto 2-[(benciloxi)metil]pirrolidin-1,3-dicarboxilato de (*cis*)-1,3-di-*tert*-butilo (209 g, bruto) se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{22}H_{33}NO_5$: 392,2; experimental 392,2.

Paso 5. A una mezcla agitada de 2-[(benciloxi)metil]pirrolidin-1,3-dicarboxilato de (*cis*)-1,3-di-*tert*-butilo (209 g, bruto) en DMF (2 L) se le añadió DBU (407 g, 2670 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se sometió a enfriamiento rápido con H_2O a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc (3 x 1 L), se trató con salmuera (3 x 500 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose 2-[(benciloxi)metil]pirrolidin-1,3-dicarboxilato de (*trans*)-1,3-di-*tert*-butilo (109 g, rendimiento de 81 % en 2 pasos) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{22}H_{33}NO_5$: 392,2; experimental 392,2.

Paso 6. A una solución de (*trans*)-1,3-di-*tert*-butil-2-[(benciloxi)metil]pirrolidin-1,3-dicarboxilato (90 g, 230 mmol) en DCM (750 mL) se le añadió TFA (250 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla de THF y H_2O. A esta mezcla se le añadió $NaHCO_3$ (96,6 g, 1150 mmol) y a continuación Boc_2O (100 g, 460 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de concentrarse a presión reducida. La mezcla acuosa resultante se lavó con hexano (2 x 200 mL), se acidificó a un pH = 6 con HCl concentrado, se extrajo con una mezcla de 3:1 vol. de DCM/i-PrOH (3 x 300 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose ácido (*trans*)-2-[(benciloxi)metil]-1-(*tert*-

butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (109 g, bruto) como un aceite rojo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{18}H_{25}NO_5$: 336,2; experimental 336,1.

Paso 7. A una mezcla agitada de ácido (*trans*)-2-[(benciloxi)metil]-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (109 g, bruto) y sal de HCl de (2*S*)-3-metil-2-(metilamino)butanoato de metilo (118 g, 650 mmol) en DMF (1 L) se le añadió DIPEA (283 mL, 1630 mmol) y HATU (247 g, 650 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose *trans*-2-[(benciloxi)metil]-3-{[(2*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (74 g, rendimiento de 70 % en 2 pasos) como un aceite rojo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{25}H_{38}N_2O_6$: 463,3; experimental 463,0.

Paso 8. Se purificó *trans*-2-[(benciloxi)metil]-3-{[(2*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (30,0 g, 65,0 mmol) mediante CFS preparativa, obteniéndose (2*S*,3*S*)-2-[(benciloxi)metil]-3-{[(2*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (13,0 g, rendimiento de 43 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H - 100] teórica para $C_{25}H_{38}N_2O_6$: 363,3; experimental 363,0.

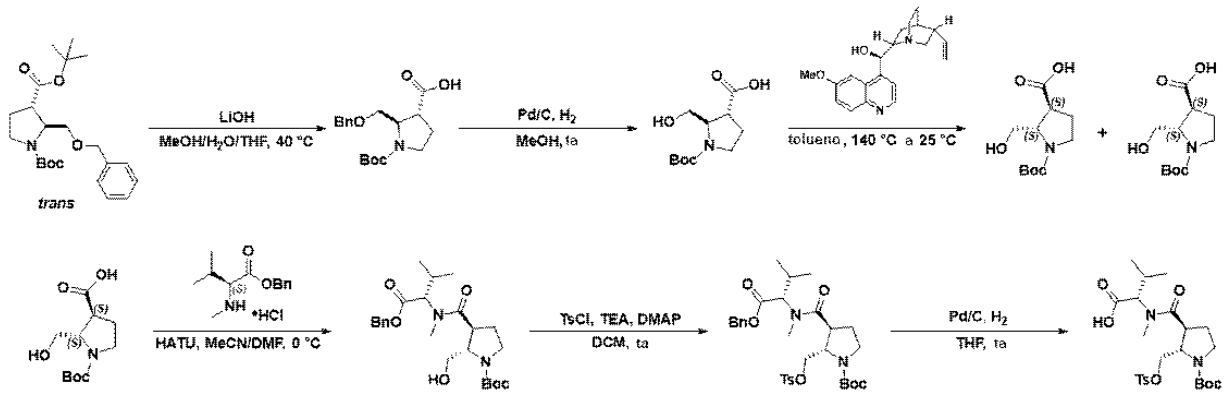
Paso 9. Se agitó una mezcla de (2*S*,3*S*)-2-[(benciloxi)metil]-3-{[(2*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (12,0 g, 25,9 mmol) y Pd/C al 10 % (12,0 g, 113 mmol) en una mezcla de 9:1 vol. de MeOH/AcOH (100 mL) durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH y la mezcla resultante se basificó a pH = 8 con $NaHCO_3$ sat. ac. y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ sat. ac., (3 x 100 mL) se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (2*S*,3*S*)-2-(hidroximetil)-3-{[(2*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (8,53 g, bruto). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H - Boc] teórica para $C_{18}H_{32}N_2O_6$: 272,2; experimental 272,9.

Paso 10. A una solución agitada de (2*S*,3*S*)-2-(hidroximetil)-3-{[(2*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (8,53 g, bruto), TEA (19,0 mL, 137 mmol) y DMAP (279 mg, 2,28 mmol) en DCM se le añadió gota a gota una solución de TsCl (19,6 g, 103 mmol) en DCM a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (50 mL) a 0 °C y luego se extrajo con DCM (3 x 100 mL), se

secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose (2*S*,3*S*)-3-{[(2*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-2-{[(4-metilbencensulfonil)oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (9,35 g, rendimiento de 69 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + NH_4] teórica para $C_{25}H_{38}N_2O_8$: 544,3; experimental 544,0.

Paso 11. A una solución agitada de (2*S*,3*S*)-3-{[(2*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-2-{[(4-metilbencensulfonil)oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (9,30 g, 17,7 mmol) en THF (75 mL) se le añadió gota a gota una solución de LiOH•H_2O (2,22 g, 53,0 mmol) en H_2O (15 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el THF y la mezcla resultante se diluyó con H_2O (10 mL), se acidificó a pH = 6 con HCl ac., se extrajo con una mezcla de 3:1 vol. de DCM/i-PrOH (3 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose ácido (2*S*)-2-{1-[(2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-{[(4-metilbencensulfonil)oxi]metil}pirrolidin-3-il]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoico (9,62 g, bruto), que se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + NH_4] teórica para $C_{24}H_{36}N_2O_8$: 530,3; experimental 530,3.

Intermedio 1. Síntesis alternativa mediante resolución quiral



Paso 1. A una solución agitada de 2-[(benciloxi)metil]pirrolidin-1,3-dicarboxilato de (*cis*)-1,3-di-*tert*-butilo (130 g, 332 mmol) en THF (570 mL) se le añadió MeOH (260 mL) y LiOH●H_2O (41,8 g, 996 mmol) en H_2O (260 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 24 h. Cuatro de estas reacciones se llevaron a cabo en paralelo a la misma escala. Estas cuatro mezclas de reacción se combinaron y extrajeron con éter de pet. (2 x 3 L), se lavaron con LiOH ac. 1 M (2 x 2 L), se acidificaron a pH = 3 con HCl ac. 1 M, se extrajeron con EtOAc (3 x 2 L), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido 2-

[(benciloxi)metil]-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (414 g, rendimiento de 93 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{18}H_{25}NO_5$: 336,2; experimental 336,2.

Paso 2. A una solución agitada de ácido 2-[(benciloxi)metil]-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (207 g, 617 mmol) en MeOH (2 L) se le añadió 10 % en peso de Pd/C (80,1 g) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 (10 atm). Dos de estas reacciones se llevaron a cabo en paralelo a la misma escala. Las dos mezclas resultantes se combinaron y luego se filtraron. La torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 1 L) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía *flash* en columna en fase inversa, obteniéndose ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-carboxílico (266 g, rendimiento de 88 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [2M + Na] teórica para $C_{11}H_{19}NO_5$: 513,2; experimental 513,3.

Paso 3. A una mezcla agitada de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-carboxílico (26,6 g, 108 mmol) en tolueno (1460 mL) se le añadió (*R*)-[(2*S*,4*R*,5*S*)-5-etenil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il](6-metoxiquinolin-4-il)metanol (35,2 g, 108 mmol) en porciones a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Luego la mezcla se calentó a 140 °C y se agitó a reflujo durante 1 min y luego se enfrió a 25 °C y se agitó durante 14 h. Diez de estas reacciones se llevaron a cabo en paralelo a la misma escala. Luego las diez mezclas resultantes se combinaron y filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, se disolvió en THF (1 L), se basificó a pH = 8 con NaOH ac. 1 N, se extrajo con n-hexano (1 x 1 L) y se extrajo además con EtOAc (3 x 500 mL). La mezcla acuosa se acidificó a pH = 3 con HCl 0,5 M y se extrajo con EtOAc (10 x 2 L). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (2*R*,3*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-carboxílico (120 g, >99 % ee, rendimiento de 45 %) como aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [2M + Na] teórica para $C_{11}H_{19}NO_5$: 513,2; experimental 513,2.

La torta de filtración sobrante se lavó con i-PrOAc (130 mL) y después se diluyó con agua helada (300 mL). La mezcla acuosa resultante se trató con HCl ac. 0,5 M (700 mL), se basificó a pH 8 con NaOH ac. 1 N (1000 mL) y se extrajo con i-PrOAc (3 x 700 mL). La mezcla acuosa restante se acidificó a pH = 3 con HCl ac. 0,5 M, se trató con NaCl (500 g), se extrajo con EtOAc (10 x 2 L), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose ácido (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-

(hidroximetil)pirrolidin-3-carboxílico (120 g, 95,1 % ee, rendimiento de 45 %) como aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [2M + Na] teórica para $C_{11}H_{19}NO_5$: 513,2; experimental 513,2.

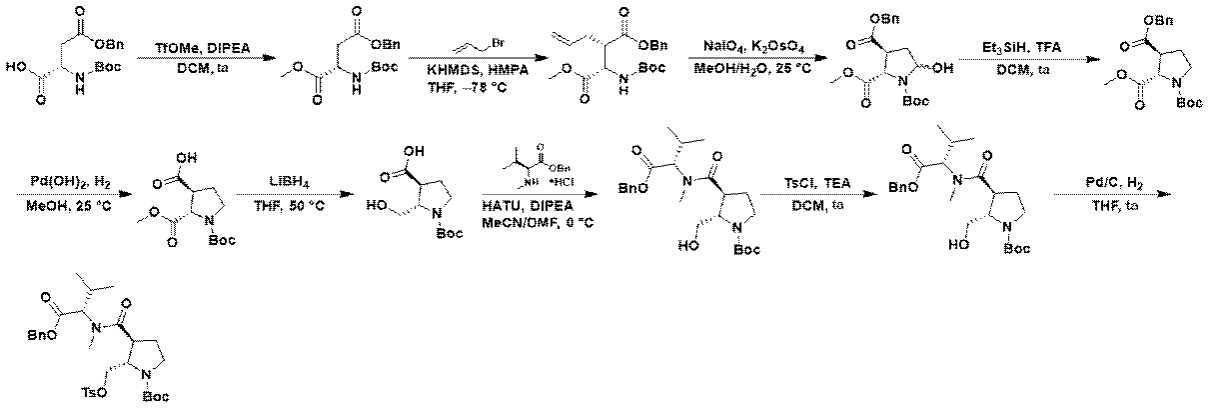
Paso 4. A una mezcla agitada de ácido (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-carboxílico (35,0 g, 143 mmol) y (2*S*)-3-metil-2-(metilamino)butanoato de bencilo (56,8 g, 257 mmol) en MeCN (500 mL) se le añadió 2,6-lutidina (153 g, 1430 mmol) y una solución de HATU (81,4 g, 214 mmol) en MeCN (200 mL) y DMF (70 mL) a -5 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C antes de someterse a enfriamiento rápido con H_2O (3 L). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 1 L), se lavó con salmuera (3 x 1 L), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía *flash* en fase inversa, obteniéndose (2*S*,3*S*)-3-{[(2*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (42,0 g, rendimiento de 66 %) como aceite amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{24}H_{36}N_2O_6$: 471,3; experimental 471,3.

Paso 5. A una solución agitada de (2*S*,3*S*)-3-{[(2*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (73,0 g, 163 mmol) en DCM (600 mL) se le añadió TEA (82,3 g, 814 mmol) seguido de una solución de TsCl (40,3 g, 212 mmol) en DCM (100 mL) a -5 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 25 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido con H_2O (1 L). La mezcla se acidificó a pH = 6 con HCl ac. 1 N, se extrajo con DCM (3 x 700 mL), se trató con salmuera (3 x 500 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose (2*S*,3*S*)-3-{[(2*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-2-{[(4-metilbencensulfonil)oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (81,0 g, rendimiento de 78 %) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{31}H_{42}N_2O_8S$: 625,3; experimental 625,3.

Paso 6. A una solución agitada de (2*S*,3*S*)-3-{[(2*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-2-{[(4-metilbencensulfonil)oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (87,0 g, 144 mmol) en THF (870 mL) se le añadió 10 % en peso de Pd/C (40 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 25 °C en una atmósfera de H_2. Después la mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 500 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose ácido (2*S*)-2-{1-[(2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-{[(4-metilbencensulfonil)oxi]metil}pirrolidin-3-il]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoico (71,0 g, rendimiento de 96 %) como un sólido blancuzco.

LCMS (ESI) *m/z*: [2M + H] teórica para $C_{24}H_{36}N_2O_8S$: 1025,5; experimental 1025,3.

Intermedio 1. Síntesis alternativa mediante el uso de material de partida de grupo quiral



Paso 1. A una solución de éster β-bencílico de ácido N-(*tert*-butiloxicarbonil)-L-aspártico (4,50 kg, 13,9 mol) en DCM (22,5 L) agitada a 0 °C en una atmósfera de N_2 se le añadió DIPEA (2,16 kg, 16,7 mmol) seguido de TfOMe (2,74 kg, 16,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 20 °C. La reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de HCl ac. 0,5 M (11,2 L) y luego se lavó con H_2O (3 x 11,2 L). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La solución concentrada resultante se trató con éter de pet., se agitó a 20 °C durante 30 min y se filtró. La torta de filtración se lavó con éter de pet. y después se secó a presión reducida, obteniéndose 4-(fenilmetil)-*N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-aspartato de 1-metilo (4,76 kg, bruto) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{17}H_{23}NO_6$:360,1; experimental 359,9.

Paso 2. A una solución de 4-(fenilmetil)-*N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-aspartato de 1-metilo (1,50 kg, bruto) en THF (12 L) agitada a -75 °C en atmósfera de N_2 se le añadió KHMDS (11,1 L, 1 M en THF) seguido de HMPA (1,20 kg, 6,67 mol) y luego 3-bromoprop-1-eno (807 g, 6,67 mol). La mezcla de reacción se agitó a -75 °C durante 2 h. Luego la mezcla se diluyó con EtOAc, se trató con solución ac. de ácido cítrico al 30 % y se agitó durante 30 min a 20 °C. La fase acuosa se extrajo además con EtOAc, se trató con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, obteniéndose 4-(fenilmetil)-(3*S*)-*N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-3-(2-propen-1-il)-L-aspartato de 1-metilo (908 g, pureza de 85,1 %, rendimiento de 47 % en 2 pasos) como un aceite marrón. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{20}H_{27}NO_6$: 378,2; experimental 378,2.

Paso 3. A una solución de 4-(fenilmetil)-(3*S*)-*N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-3-(2-propen-1-il)-L-aspartato de 1-metilo (2,00 kg, 5,30 mol) en MeOH (20 L) y H_2O (8 L) agitada a 15 °C en

una atmósfera de N_2 se le añadió $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (19,5 g, 53,0 mmol) y $NaIO_4$ (3,40 kg, 15,9 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se filtró. La torta de filtración se lavó con MeOH y el filtrado se sometió a enfriamiento rápido con HCl ac. 1 M, se trató con Na_2SO_3 sat. ac. y se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose 3-bencil-1-(*tert*-butil)-2-metil-(2*S*,3*S*)-5-hidroxipirrolidin-1,2,3-tricarboxilato (1,79 kg, bruto) como un aceite marrón. LCMS (ESI) *m/z*: [2M + Na] teórica para $C_{19}H_{25}NO_7$: 781,3; experimental 781,4.

Paso 4. A una solución de 3-bencil-1-(*tert*-butil)-2-metil-(2*S*,3*S*)-5-hidroxipirrolidin-1,2,3-tricarboxilato (2,00 kg, bruto) en DCM (20 L) agitada a temperatura ambiente se le añadió Et_3SiH (919 g, 7,91 mol) en una atmósfera de N_2. Luego se añadió gota a gota TFA (1,80 kg, 15,8 mol) a 15 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego la reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición gota a gota de $NaHCO_3$ sat. ac. a 15 °C y la fase orgánica resultante se lavó con H_2O, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, obteniéndose 3-bencil-1-(*tert*-butil)-2-metil-(2*S*,3*S*)-pirrolidin-1,2,3-tricarboxilato (945 g, pureza de 69,4 %, rendimiento de 44 % en 2 pasos) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [2M + Na] teórica para $C_{19}H_{25}NO_6$: 749,3; experimental 749,3.

Paso 5. A una mezcla de $Pd(OH)_2$ al 20 % (12,0 g) en MeOH (500 mL) se le añadió una solución de 3-bencil-1-(*tert*-butil)-2-metil-(2*S*,3*S*)-pirrolidin-1,2,3-tricarboxilato (120 g, 330 mmol) en MeOH (500 mL) en una atmósfera de argón. Luego la reacción se colocó en 45 psi de H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y la torta de filtración se enjuagó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose ácido (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (90 g, pureza de 78,0 %, rendimiento de 78 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M– Boc + 2H] teórica para $C_{12}H_{19}NO_6$: 174,1; experimental 174,1.

Paso 6. A una solución de ácido (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (180 g, 659 mmol) en THF (1,8 L) agitada a 0 °C en una atmósfera de N_2 se le añadió $LiBH_4$ (2 M en THF, 494 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 13 h. Luego la mezcla se enfrió a 0 °C y se sometió a enfriamiento rápido con H_2O, se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl ac. 1M y se diluyó con salmuera. La fase acuosa se extrajo además con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4

anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-carboxílico (135 g, bruto) como un sólido blanco. Este material se llevó directamente al siguiente paso sin purificación adicional.

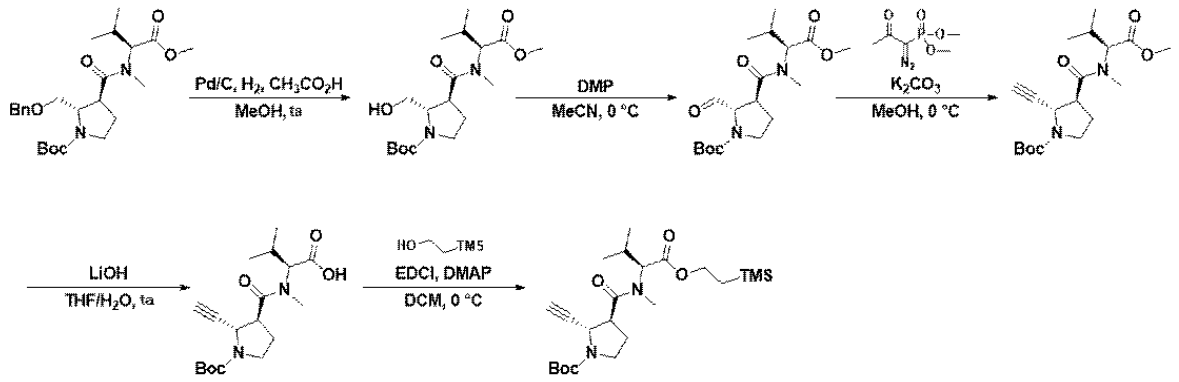
Paso 7. A una solución de ácido (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-carboxílico (285 g, 1,16 mol) en MeCN (2,3 L) y DMF (0,3 L) se le añadió sal de HCl de éster bencílico de *N*-metil-L-valina (119 g, 0,465 mol). Esta mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N_2 y se añadió 2,6-lutidina (622 g, 5,81 mol) seguido de HATU (442 g, 1,16 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. La reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de salmuera y el extracto orgánico se trató adicionalmente con salmuera. Las soluciones acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía *flash* en columna en fase inversa, obteniéndose (2*S*,3*S*)-3-{[(2*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 g, rendimiento de 19 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{24}H_{36}N_2O_6$: 471,3; experimental 471,2.

Paso 8. A una solución agitada de (2*S*,3*S*)-3-{[(2*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato (168 g, 375 mmol) en DCM (1,7 L) se le añadió gota a gota TEA (190 g, 1870 mmol) seguido de una solución de TsCl (92,8 g, 487 mmol) en DCM (1,7 L) a -5 °C en una atmósfera o gas Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Luego la mezcla resultante se diluyó con agua, se acidificó a pH = 6 con HCl ac. 1 M, se extrajo con DCM, se trató con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose (2*S*,3*S*)-3-{[(2*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-2-{[(4-metilbencensulfonil)oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (216 g, pureza de 93 %, rendimiento de 89 %) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{31}H_{42}N_2O_5S$: 625,3; experimental 625,2.

Paso 9. A una solución agitada de (2*S*,3*S*)-3-{[(2*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-2-{[(4-metilbencensulfonil)oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (216 g, pureza de 93 %, 333 mmol) en THF (2 L) se le añadió 10 % en peso de Pd/C (100 g) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en una atmósfera de gas H_2. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose ácido (2*S*)-2-{1-[(2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-{[(4-

metilbencensulfonil)oxi]metil}pirrolidin-3-il]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoico (170 g, pureza de 91,6 %, rendimiento de 91 %) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{31}H_{42}N_2O_5S$: 535,2; experimental 535,3.

Intermedio 2. Síntesis de (2*S*,3*S*)-2-etinil-3-(metil((*S*)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Paso 1. A una solución de (2*S*,3*S*)-2-((benciloxi)metil)-3-(((S)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (9,0 g, 19 mmol) en MeOH (81 mL) y ácido acético (9,0 mL) a temperatura ambiente se le añadió Pd/C (9 g). La mezcla resultante se agitó durante la noche en una atmósfera de H_2, se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose (2*S*,3*S*)-2-(hidroximetil)-3-(((*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,8 g, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{18}H_{32}N_2O_6$: 395,2; experimental 395,2.

Paso 2. A una solución de (2*S*,3*S*)-2-(hidroximetil)-3-(((*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,8 g, bruto) en MeCN (70 mL) a 0 °C se le añadió periodinano de Dess-Martin (17,8 g, 41,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (2*S*,3*S*)-2-formil-3-(((*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,0 g, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H – 100] teórica para $C_{18}H_{30}N_2O_6$: 271,2; experimental 271,1.

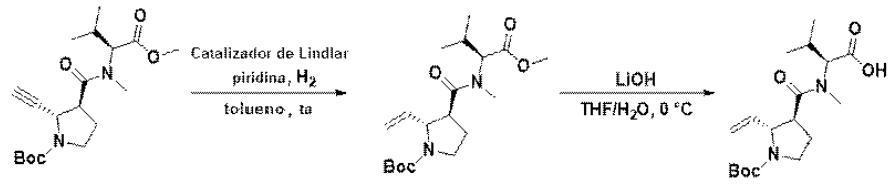
Paso 3. A una solución de (2*S*,3*S*)-2-formil-3-(((*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,8 g, bruto) y K_2CO_3 (1,70 g, 12,3

mmol) en MeOH (40 mL) a 0 °C se le añadió (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (1,97 g, 10,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (2*S*,3*S*)-2-etinil-3-(((S)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,44 g, rendimiento de 33 % en 3 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [2M + NH_4] teórica para $C_{19}H_{30}N_2O_5$: 750,4; experimental 750,5.

Paso 4. A una solución de tert-butil (2*S*,3*S*)-2-etinil-3-(((S)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,40 g, 6,55 mmol) en THF (12 mL) y H_2O (12 mL) a 0 °C se le añadió LiOH•H_2O (550 mg, 13,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se acidificó a pH = 5 con HCl ac.1M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose *N*-((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-etinilpirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (2,0 g, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{18}H_{28}N_2O_5$: 353,2; experimental 353,1.

Paso 5. A una solución de *N*-((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-etinilpirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (1,98 g, bruto) y 2-(trimetilsilil)etanol (1,33 g, 11,2 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C se le añadió EDCI (2,15 g, 11,2 mmol) y DMAP (690 mg, 5,61 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (2*S*,3*S*)-2-etinil-3-(metil((*S*)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,95 g, rendimiento de 45 % en 2 pasos) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{23}H_{40}N_2O_5Si$: 453,3; experimental 453,2.

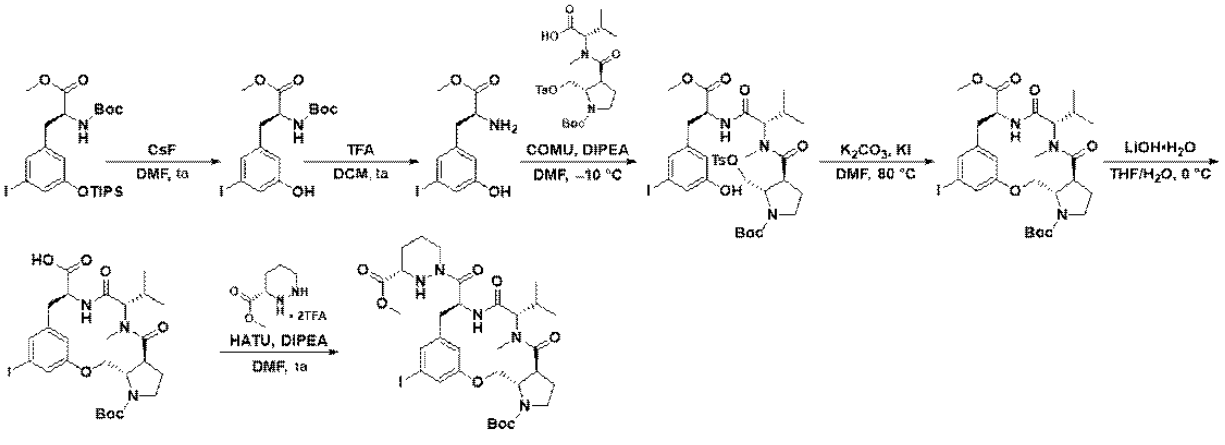
Intermedio 3. Síntesis de *N*-((2*R*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-vinilpirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina



Paso 1. A una solución de (2*S*,3*S*) -2-etinil-3-(((*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,0 g, 19,1 mmol) y piridina (1,51 g, 19,1 mmol) en tolueno (140 mL) se le añadió catalizador de Lindlar (7,0 g). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2, se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (10 x 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose (2*R*,3*S*)-3-(((*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-vinilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,87 g, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + NH_4] teórica para $C_{19}H_{32}N_2O_5$: 368,2; experimental 368,3.

Paso 2. A una solución de (2*R*,3*S*)-3-(((*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-vinilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,35 g, 6,38 mmol) en THF (30 mL) y H_2O (10 mL) se le añadió LiOH•H_2O (540 mg, 12,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 0 °C, se concentró a presión reducida y el concentrado se acidificó a pH = 5 con HCl ac. 1M. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose *N*-((2*R*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-vinilpirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (2,36 g, bruto) que se utilizó en reacciones posteriores sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{18}H_{30}N_2O_5$: 377,2; experimental 377,2.

Intermedio 4. Síntesis de (1^2*S*,1^{3}S,6*S*,9*S*)-4^5-yodo-9-isopropil-6-((*S*)-3-(metoxicarbonil)hexahidropiridazin-1-carbonil)-10-metil-8,11-dioxo-3-oxa-7,10-diaza-1(2,3)-pirrolidin-4(1,3)-bencenaciclundecafano-1^1-carboxilato de *tert*-butilo



Paso 1. A una solución de (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-yodo-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)propanoato de metilo (5,0 g, 8,7 mmol) en DMF (50 mL) a 0 °C se le añadió CsF (6,58 g, 43,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-hidroxi-5-yodofenil)propanoato de metilo (5,02 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{15}H_{20}INO_5$: 322,0; experimental 322,0.

Paso 2. A una solución de (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-hidroxi-5-yodofenil)propanoato de metilo (4,97 g, bruto) en DCM (50 mL) a 0° se le añadió TFA (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 ha temperatura ambiente y se basificó a pH 8 mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (*S*)-2-amino-3-(3-hidroxi-5-yodofenil)propanoato de metilo (4.01 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{10}H_{12}INO_3$: 322,0; experimental 322,0.

Paso 3. A una solución de (*S*)-2-amino-3-(3-hidroxi-5-yodofenil)propanoato de metilo (2,0 g, 6,2 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C se le añadió DIPEA (43,4 mL, 249 mmol), *N*-((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (4,15 g, 8,10 mmol) y COMU (3,47 g, 8,10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -10 °C, se sometió a enfriamiento rápido a -10 °C mediante la adición de H_2O (20 mL) y se neutralizó mediante la adición de HCl ac. 1M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (2*S*,3*S*)-3-(((*S*)-1-(((*S*)-(3-hidroxi-5-yodofenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,60 g, rendimiento de 74 % en 3 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + NH_4] teórica para $C_{34}H_{46}IN_3O_{10}S$: 833,2; experimental 833,2.

Paso 4. A una solución de (2*S*,3*S*)-3-(((*S*)-1-(((*S*)-(3-hidroxi-5-yodofenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,83 g, 2,24 mmol) en DMF (183 mL) se le añadió K_2CO_3 (3,10

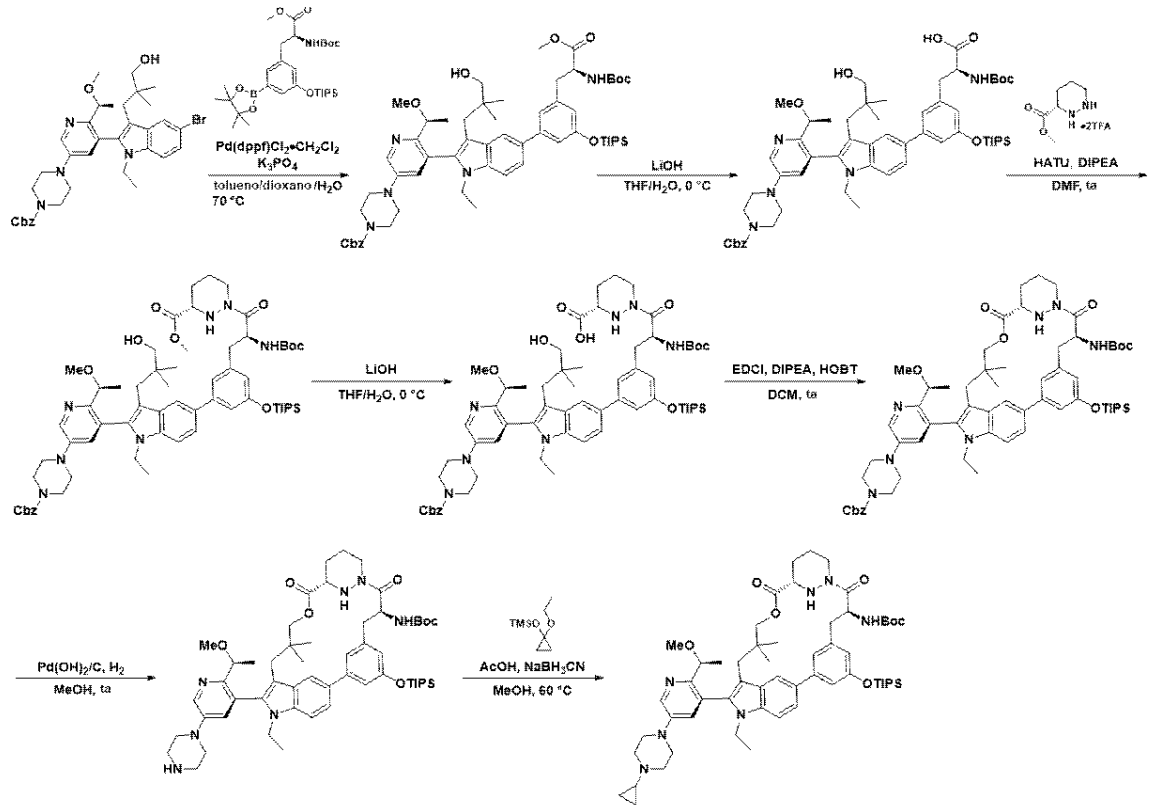
g, 22,4 mmol) y KI (372 mg, 2,24 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C y se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (100 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 400 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (1^2S,1^3S,6*S*,9*S*)-4^5-yodo-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-3-oxa-7,10-diaza-1(2,3)-pirrolidin-4(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^1,6-dicarboxilato de 1^1-(*tert*-butil) 6-metilo (1,04 g, rendimiento de 66 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + NH_4] teórica para $C_{27}H_{38}IN_3O_7$: 661,2; experimental 661,1.

Paso 5. A una solución de (1^2S,1^3S,6*S*,9*S*)-4^5-yodo-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-3-oxa-7,10-diaza-1(2,3)-pirrolidin-4(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^1,6-dicarboxilato de 1^1-(*tert*-butil) 6-metilo (1,04 g, 1,61 mmol) en THF (6,0 mL) a 0 °C se le añadió una solución de LiOH•H_2O (135 mg, 3,22 mmol) en H_2O (6,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 0 °C y se acidificó a pH 6 mediante la adición de HCl ac. 1M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (1^2S,1^3S,6*S*,9*S*)-1^1-(*tert*-butoxicarbonil)-4^5-yodo-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-3-oxa-7,10-diaza-1(2,3)-pirrolidin-4(1,3)-bencenaciclounde cafano-6-carboxílico (1,27 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + NH_4] teórica para $C_{26}H_{36}IN_3O_7$: 647,2; experimental 647,1.

Paso 6. A una solución de ácido (1^2S,1^3S,6*S*,9*S*)-1^1-(*tert*-butoxicarbonil)-4^5-yodo-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-3-oxa-7,10-diaza-1(2,3)-pirrolidin-4(1,3)-bencenaciclounde cafano-6-carboxílico (1,15 g, bruto) en DMF (15 mL) a 0 °C se le añadió DIPEA (3,2 mL, 18,3 mmol), bis(trifluoroacetato) de (*S*)-hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (1,36 g, 3,65 mmol) y HATU (1,39 g, 3,65 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (20 mL) y se acidificó a pH 6 mediante la adición de HCl ac. 1 M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (1^2S,1^3S,6*S*,9*S*)-4^5-yodo-9-isopropil-6-((*S*)-3-(metoxicarbonil)hexahidropiridazin-1-carbonil)-10-metil-8,11-dioxo-3-oxa-7,10-diaza-1(2,3)-pirrolidin-4(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^1-carboxilato de *tert*-butilo (1,10 g, rendimiento de 72 % en 2 pasos) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + NH_4] teórica para $C_{32}H_{46}IN_5O_8$:

773,3; experimental 773,3.

Intermedio 5. Síntesis de ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafan-4-il)carbamato de *tert*-butilo



z

Paso 1. A una solución de (*S*)-4-(5-(5-bromo-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (60,0 g, 90,4 mmol) y (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)propanoato de metilo (78,3 g, 136 mmol) en tolueno (600 mL) se le añadió K_3PO_4 (57,6 g, 271 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (7,36 g, 9,04 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose 4-(5-(5-(3-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-3-oxopropil)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (92,8 g, 90%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{59}H_{83}N_5O_9Si$: 1034,6; experimental 1034,7.

Paso 2. Una solución de 4-(5-(5-(3-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-3-

oxopropil)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (92,8 g, 89,7 mmol) y LiOH (3,87 g, 161 mmol) en H_2O (1000 mL) y THF (1000 mL) se agitó durante la noche a 0 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se acidificó a pH = 5 con HCl 1M (ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 1 L), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose ácido (2*S*)-3-{3-[(2*M*)-2-(5-{4-[(benciloxi)carbonil]piperazin-1-il}-2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)indol-5-il]-5-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanoico (92,8 g, bruto) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{58}H_{81}N_5O_9Si$: 1020,6; experimental 1020,7.

Paso 3. A una solución agitada de ácido (2*S*)-3-{3-[(2*M*)-2-(5-{4-[(benciloxi)carbonil]piperazin-1-il}-2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)indol-5-il]-5-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanoico (91,8 g, 90,0 mmol), DIPEA (116 g, 900 mmol) y (*S*)-hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (19,5 g, 135 mmol) en DMF (1000 mL) se le añadió HATU (68,4 g, 180 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se diluyó con H_2O desionizada (2 L). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 2 L), se lavó con salmuera (3 x 4 L), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (94,6 g, 92 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{64}H_{91}N_7O_{10}Si$: 1146,7; experimental 1146,9.

Paso 4. Una solución de (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (110 g, 95,9 mmol) y LiOH (2,76 g, 115 mmol) en THF (900 mL) y H_2O (300 mL) se agitó durante la noche a 0 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, se acidificó a pH = 5 con HCl 1M (ac.). y se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (*S*)-1-((S)-3-(3-(2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((tert-

butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (106 g, bruto) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{63}H_{89}N_7O_{10}Si$: 1132,6; experimental 1132,7.

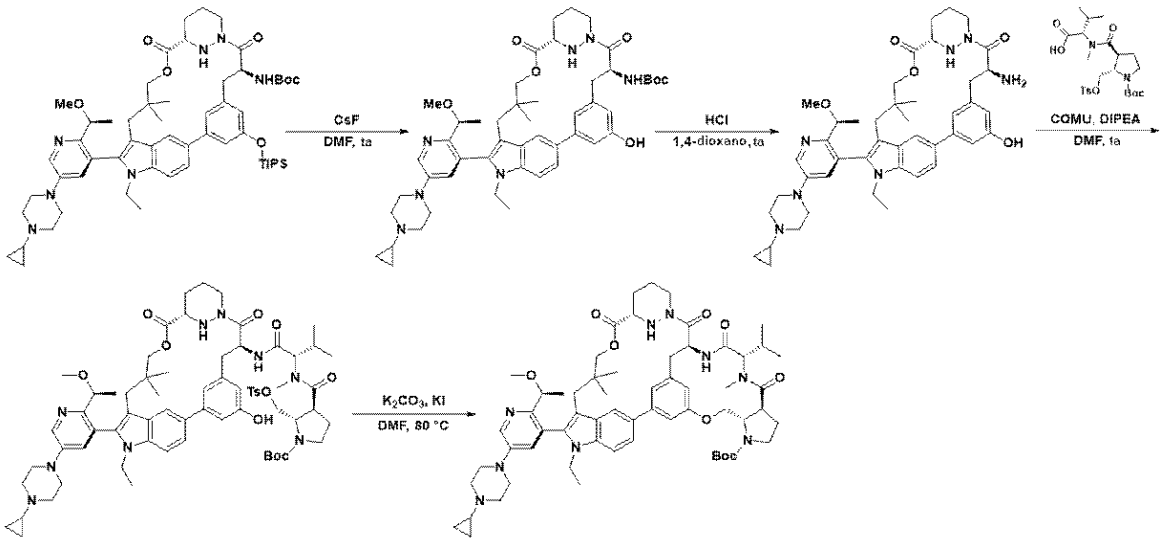
Paso 5. A una solución agitada de ácido (*S*)-1-((S)-3-(3-(2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (106 g, 93,2 mmol) y DIPEA (482 g, 3730 mmol) en DCM (10 L) se le añadió HOBT (126 g, 932 mmol) y EDCI (536 g, 2800 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida y se diluyó con DCM (3 L). La solución resultante se lavó con salmuera, se trató con HCl ac. 1M (2 x 4 L), se neutralizó con $NaHCO_3$ sat. ac. (4 L), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (68,9 g, 63 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{63}H_{87}N_7O_9Si$: 1114,6; experimental 1115,0.

Paso 6. Una solución de 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (58,7 g, 52,7 mmol) y $Pd(OH)_2$/C (30,0 g, 214 mmol) en MeOH (500 mL) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 200 mL). Después, el filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose ((6^3*S*,4*S*)-1^1-ethyl-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (61,4 g, bruto) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{55}H_{81}N_7O_7Si$: 980,6; experimental 980,7.

Paso 7. A una solución de ((6^3*S*,4*S*)-1^1-ethyl-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (25,2 g, 25,7 mmol), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (11,4 g, 65,5 mmol) y AcOH (3,09 g, 51,4 mmol) en MeOH (250 mL) se le añadió $NaBH_3CN$ (3,23 g, 51,4 mmol)

a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a 60 °C en una atmósfera de N_2, se basificó a pH = 8 con $NaHCO_3$ sat. ac. y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafan-4-il)carbamato de *tert*-butilo (19,3 g, rendimiento de 74 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{58}H_{85}N_7O_7Si$: 1020,6; experimental 1021,3.

Intermedio 6. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Paso 1. Una solución de ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafan-4-il)carbamato de *tert*-butilo (10,0 g, 9,80 mmol) en DMF (100 mL) se trató con CsF (7,44 g, 49,000 mmol) durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se sometió a enfriamiento rápido con H_2O a 0 °C. Luego la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL), se lavó con salmuera (3 x 150 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-

dioxo-6_1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenocicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (8,68 g, bruto) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{49}H_{65}N_7O_7$: 864,5; experimental 854,4.

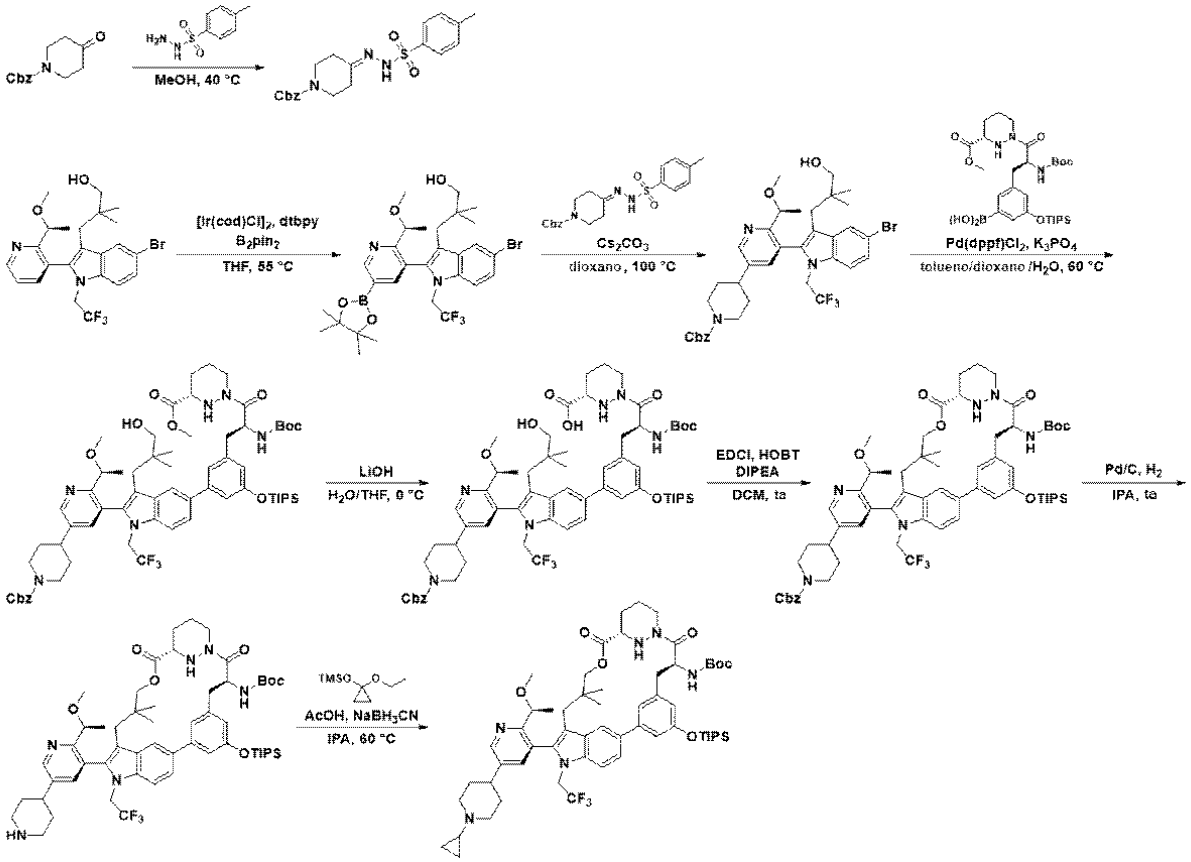
Paso 2. A una solución agitada de ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6_1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (8,68 g, bruto) en 1,4-dioxano (40 mL) se le añadió gota a gota una solución de HCl (40 mL, 4,0 M en 1,4-dioxano) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida, obteniéndose (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-25-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-5,7-diona (9,7 g, bruto) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{44}H_{57}N_7O_5$: 764,4; experimental 764,1.

Paso 3. A una solución agitada de (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-25-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenocicloundecafano-5,7-diona (5,66 g, bruto) en DMF (60 mL) se le añadió DIPEA (38,3 g, 296 mmol), *N*-((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-L-valina (3,80 g, 7,41 mmol) y COMU (4,76 g, 11,1 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. Luego, la reacción se sometió a enfriamiento rápido con H_2O a 0 °C y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se lavó con salmuera (3 x 300 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,26 g, rendimiento de 99 % en 3 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{68}H_{91}N_9O_{12}S$: 1257,7; experimental 1257,7.

Paso 4. A una solución agitada de (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,26 g, 5,77 mmol) en DMF (700 mL) se

le añadió K_2CO_3 (7,97 g, 57,7 mmol) y KI (0,96 g, 5,77 mmol) en porciones a 0 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante 3 h adicionales a 80 °C. La reacción se sometió a enfriamiento rápido con H_2O a 0 °C. Luego la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL), se trató con salmuera (3 x 600 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía *flash* en columna en fase inversa, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,95 g, rendimiento de 79 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{61}H_{83}N_9O_9$: 1086,6; experimental 1086,3.

Intermedio 7. Síntesis de ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-25-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo



Paso 1. A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (25 g, 107 mmol) en MeOH (2,5 L) a temperatura ambiente se le añadió 4-metilbencenosulfonhidrazida (20 g,

107 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 40 °C y los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración, obteniéndose 4-(2-tosilhidraziniliden)piperidin-1-carboxilato de bencilo (30 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{20}H_{23}N_3O_4S$: 402,2; experimental 402,2.

Paso 2. A una solución de (*S*)-3-(5-bromo-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (20 g, 40,1 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (20,3 g, 80,1 mmol) en THF (80 mL) a temperatura ambiente se le añadió dicloruro de bis(1 5-ciclooctadieno)diiridio(I) (670 mg, 1,00 mmol) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2′-dipiridilo (1,07 g, 4,01 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 55 °C y luego se concentró a presión reducida, obteniéndose (*S*)-3-(5-bromo-2-(2-(1-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il)-2, 2-dimetilpropan-1-ol (20,5 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M - C_6H_{10}+ H] teórica para $C_{29}H_{37}BBrF_3N_2O_4$: 543,1; experimental 542,9.

Paso 3. A una solución de (*S*)-3-(5-bromo-2-(2-(1-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il)-2, 2-dimetilpropan-1-ol (20,0 g, bruto) y 4-(2-tosilhidraziniliden)piperidin-1-carboxilato de bencilo (12,3 g, 30,7 mmol) en dioxano (200 mL) a temperatura ambiente se le añadió Cs_2CO_3 (19,9 g, 61,4 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 h a 100 °C. Luego la reacción se filtró, la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 50 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (200 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (*S*)-4-(5-(5-bromo-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (15 g, rendimiento de 61 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{36}H_{41}BrF_3N_3O_3$: 716,2; experimental 716,2.

Paso 4. A una solución de (*S*)-4-(5-(5-bromo-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (15 g, 20,9 mmol) y ácido (3-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((*S*)-3-(metoxicarbonil)tetrahidropiridazin-1(2*H*)-il)-3-oxopropil)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)borónico (12,7 g, 20,9 mmol) en tolueno (90 mL), dioxano (30 mL) y H_2O (30 mL) se le añadieron K_3PO_4 (8,89 g, 41,9 mmol) y Pd(dppf)Cl_2•DCM (1,71 g, 2,09 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 60 °C y se diluyó a temperatura ambiente mediante la adición de H_2O (200 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x

100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (27,6 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{65}H_{89}F_3N_6O_{10}Si$: 1199,7; experimental 1199,7.

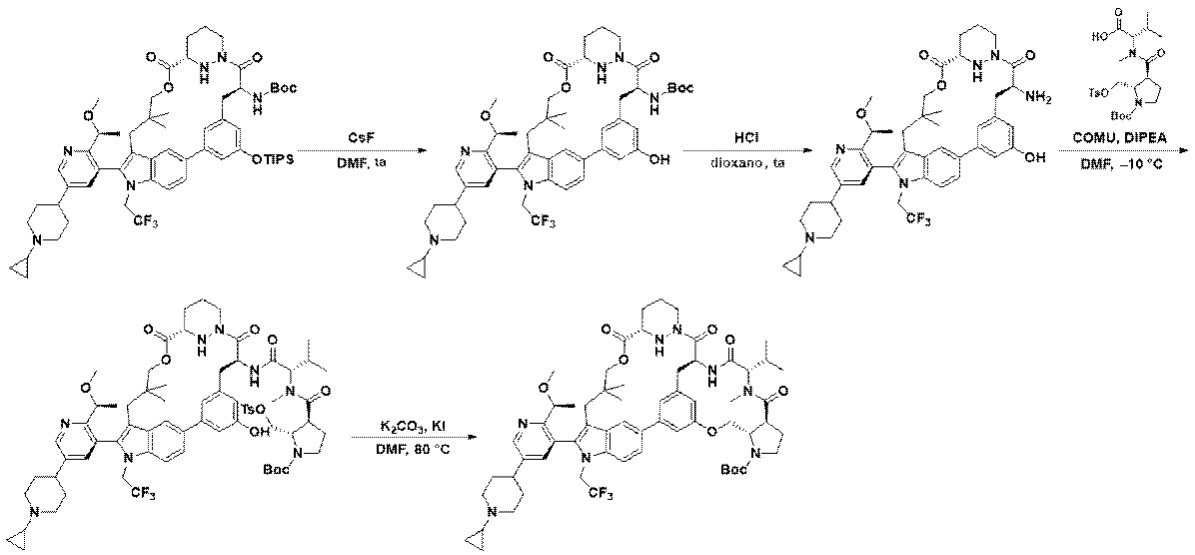
Paso 5. A una solución de (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (27,0 g, bruto) en THF (135 mL) y H_2O (135 mL) a 0 °C se le añadió LiOH (1,08 g, 45,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 0 °C y luego se acidificó a pH 6 con HCl 1M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (25,0 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{64}H_{87}F_3N_6O_{10}Si$:1185,6; experimental 1185,7.

Paso 6. A una solución de ácido (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (25,0 g, bruto) y DIPEA (81,8 g, 632 mmol) en DCM (2,50 L) a 0 °C se le añadió EDCI (115 g, 601 mmol) y HOBT (14,3 g, 105 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con NH_4Cl sat. ac. (300 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^1-(2,2,2-trifluoroetil)-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (10,0 g, rendimiento de 42 % en 3 pasos) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{64}H_{85}F_3N_6O_9Si$: 1167,6; experimental 1167,7.

Paso 7. A una solución de bencilo 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^1-(2,2,2-trifluoroetil)-2^5-((triisopropilsilil)oxi)- 6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (10 g, 8,57 mmol) en IPA (100 mL) se le añadió Pd/C (5,0 g, 10 % en peso de Pd). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2, se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose ((6^3*S*,4S)-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperidin-4-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^1-(2,2,2-trifluoroetil)-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (9,70 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{56}H_{79}F_3N_6O_7Si$: 1033,6; experimental 1034,7.

Paso 8. A una solución de ((6^3*S*,4S)-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperidin-4-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^1-(2,2,2-trifluoroetil)-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (9,30 g, bruto) en IPA (93 mL) a 0°C se le añadió (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (4,71 g, 27,0 mmol) y AcOH (1,62 g, 27,0 mmol) seguido de $NaBH_3CN$ (1,70 g, 27,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C y luego la reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. (200 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-25-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (5,10 g, rendimiento de 58 % en 2 pasos) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{56}H_{79}F_3N_6O_7Si$: 1073,6; experimental 1074,7.

Intermedio 8. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-22-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Paso 1. A una solución de ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-25-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (5,1 g, 4,75 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió CsF (3,61 g, 23,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^1-(2,2,2-trifluoroetil)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (3,20 g, rendimiento de 73 %) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{50}H_{63}F_3N_6O_7$: 917,5; experimental 917,5.

Paso 2. A una solución de ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^1-(2,2,2-trifluoroetil)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (3,2 g, 3,50 mmol) en dioxano (15 mL) a 0 °C se le añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (15 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (10 mL) y la solución resultante se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-

3-il)-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-1^1-(2,2,2-trifluoroetil)- 6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenociclоundecafano-5,7-diona (2,54 g, bruto) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{45}H_{55}F_3N_6O_5$: 817,4; experimental 817,3.

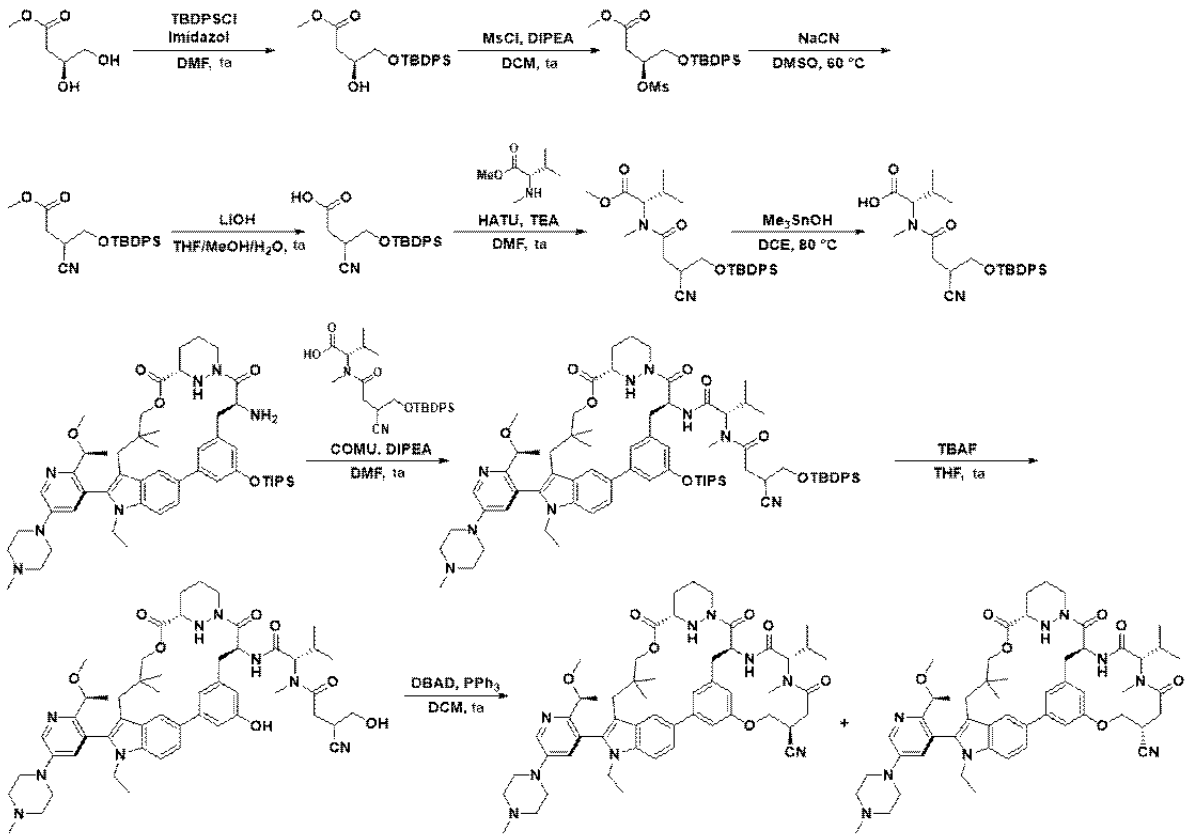
Paso 3. A una solución de (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-1^1-(2,2,2-trifluoroetil)- 6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenociclоundecafano-5,7-diona (2,52 g, bruto) y *N*-((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (2,37 g, 4,62 mmol) en DMF (20 mL) a -10 °C se le añadió DIPEA (21,5 mL, 123 mmol) y COMU (1,85 g, 4,32 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -10 °C y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-12-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^1-(2,2,2-trifluoroetil)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.90 g, rendimiento de 41 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{69}H_{89}F_3N_8O_{12}S$: 1311,6; experimental 1311,5.

Paso 4. A una solución de (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-12-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^1-(2,2,2-trifluoroetil)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,33 g, 1,01 mmol) en DMF (130 mL) se le añadió K_2CO_3 (1,40 g, 10,1 mmol) y KI (168 mg, 1,01 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 80 °C y luego la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-22-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-

23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (600 mg, rendimiento de 42 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{62}H_{81}F_3N_8O_9$: 1139,6; experimental 1139,9.

Síntesis de compuestos ilustrativos

Ejemplos A25 y A26. Síntesis de (9*S*,15*S*,18*S*,22*S*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23-octadecahidro-8H-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-22-carbonitrilo y (9*S*,15*S*,18*S*,22*R*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23-octadecahidro-8H-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-22-carbonitrilo



Paso 1. A una solución de (*S*)-3,4-dihidroxibutanoato de metilo (1,0 g, 7,5 mmol) e imidazol (1,02 g, 14,9 mmol) en DMF (10 mL) agitada a 0°C se le añadió TBDPSCl (2,05 g, 7,46 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y la reacción se

sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (*S*)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxibutanoato de metilo (2,4 g, rendimiento de 86 %) como un aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{21}H_{28}O_4Si$: 395,2; experimental 395,2.

Paso 2. A una solución de (*S*)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxibutanoato de metilo (1,0 g, 2,7 mmol) y DIPEA (1,04 g, 8,05 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C se le añadió MsCl (461 mg, 4,03 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (*S*)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-((metilsulfonil)oxi)butanoato de metilo (1,38 g, bruto) que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{22}H_{30}O_6SSi$: 451,2; experimental 451,2.

Paso 3. A una solución de ((*S*)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-((metilsulfonil)oxi)butanoato de metilo (1,38 g, bruto) en DMSO (15 mL) agitada a 55 °C se le añadió NaCN (750 mg, 15,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 60 °C y la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-cianobutanoato de metilo (600 mg, rendimiento de 20 % en 2 pasos) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{22}H_{27}O_3Si$: 382,2; experimental 382,2.

Paso 4. A una solución de 4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-cianobutanoato de metilo (600 mg, 1,57 mmol) en THF (6,0 mL) y MeOH (6,0 mL) a 0 °C se le añadió una solución de $LiOH•H_2O$ (99,0 mg, 2,36 mmol) en H_2O (6,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida, obteniéndose ácido 4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-cianobutanoico (620 mg, bruto) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{21}H_{25}NO_3Si$: 368,2; experimental 368,2.

Paso 5. A una solución de *N*-metil-*L*-valinato de metilo (558 mg, 3,84 mmol) y Et_3N (971 mg, 9,60 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C se le añadió ácido 4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-cianobutanoico (1,18 g, bruto) y HATU (1,83 g, 4,80 mmol). La mezcla resultante se agitó

durante 1,5 h a temperatura ambiente y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de agua. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo *N*-(4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-cianobutanoil)-*N*-metil-*L*-valinato de metilo (770 mg, rendimiento de 99 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{28}H_{38}N_2O_4Si$: 495,3; experimental 495,4.

Paso 6. A una solución de *N*-(4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-cianobutanoil)-*N*-metil-*L*-valinato de metilo (100 mg, 0,202 mmol) en DCE (2,0 mL) a 80 °C se le añadió trimetilestananol (292 mg, 1,62 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 15 h y se concentró a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparativa en fase normal se obtuvo *N*-(4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-cianobutanoil)-*N*-metil-*L*-valina (86 mg, rendimiento de 89 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{27}H_{36}N_2O_4Si$: 481,3; experimental 481,2.

Paso 7. A una solución de (6^3S,4*S*)-4-amino-1^1-etil-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-5,7-diona (210 mg, 0,235 mmol) y DIPEA (607 mg, 4,70 mmol) en DCM (2,0 mL) a 0 °C se le añadió *N*-(4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-cianobutanoil)-*N*-metil-*L*-valina (169 mg, 0,352 mmol) y COMU (151 mg, 0,352 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparativa en fase normal se obtuvo 4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-ciano-*N*-((2*S*)-1-(((6^{3}S,4*S*)-1^1-etil-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-25-((triisopropilsililo)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-*N*-metilbutanamida (180 mg, rendimiento de 57 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{78}H_{109}N_9O_8Si_2$: 1356,8; experimental 1357,2.

Paso 8. A una solución de 4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-ciano-*N*-((2*S*)-1-(((6^{3}S,4*S*)-1^1-etil-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-25-((triisopropilsililo)oxi)- 6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-*N*-metilbutanamida

(180 mg, 0,133 mmol) en THF (2,0 mL) a 0 °C se le añadió TBAF (69,4 mg, 0,266 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparativa en fase normal (MeOH/DCM al 20 %) se obtuvo 3-ciano-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4S)-1^1-etil-25-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenocicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4-hidroxi-*N*-metilbutanamida (117 mg, rendimiento de 92 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{53}H_{71}N_9O_8$: 962,6; experimental 962,5.

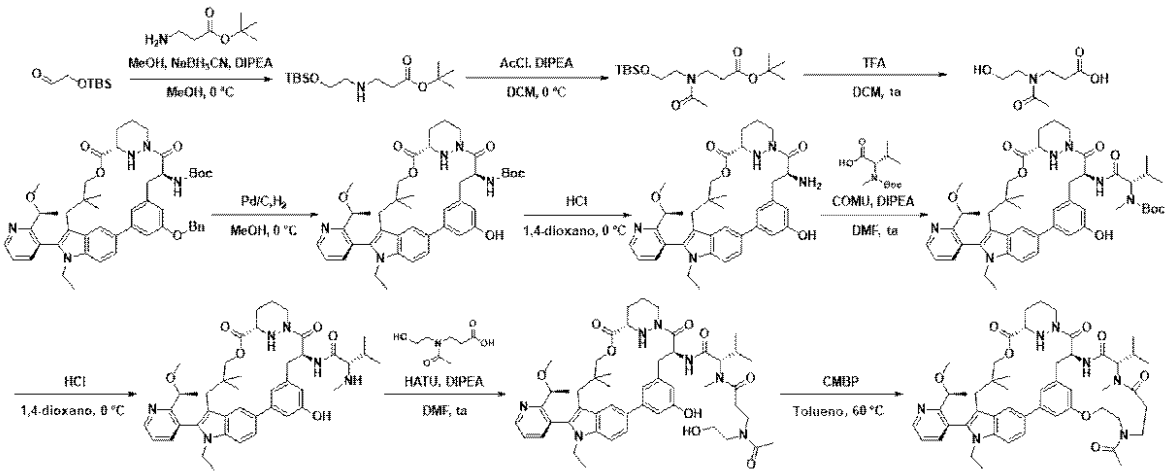
Paso 9. A una solución de 3-ciano-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4S)-1^1-etil-25-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenocicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4-hidroxi-*N*-metilbutanamida (260 mg, 0,270 mmol) y PPh_3 (354 mg, 1,35 mmol) en DCM (3,0 mL) a 0 °C se le añadió DBAD (311 mg, 1,35 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparativa en fase normal se obtuvo una mezcla de los productos deseados. Luego los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (9*S*,15*S*,18*S*,22*S*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23-octadecahidro-8H-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-22-carbonitrilo (11,8 mg, rendimiento de 4,6 %, configuración adoptada) y (9*S*,15*S*,18*S*,22*R*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23-octadecahidro-8H-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-22-carbonitrilo (13,0 mg, rendimiento de 5,1 %, configuración adoptada), cada uno como un sólido blanco.

Datos para (9*S*,15*S*,18*S*,22*S*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23-octadecahidro-8H-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-22-carbonitrilo: LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{53}H_{69}N_9O_7$: 944,5; experimental 945,2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,33 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 8,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,6

Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,33 – 7,21 (m, 6H), 7,18 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 6,50 (s, 2H), 5,37 (d, *J* = 11,0 Hz, 4H), 4,67 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 4,14 – 4,04 (m, 1H), 3,83 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,65 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 3,61 – 3,52 (m, 2H), 3,07 (d, *J* = 7,7 Hz, 6H), 2,87 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,77 (d, *J* = 11,5 Hz, 6H), 2,70 (s, 1H), 2,46 (s, 4H), 2,22 (s, 6H), 2,01 (s, 1H), 1,95 (dd, *J* = 10,8, 1,5 Hz, 5H), 1,80 (s, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,54 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,24 (s, 1H), 0,99 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H), 0,90 (dd, *J* = 11,6, 6,5 Hz, 5H), 0,80 – 0,70 (m, 10H), 0,56 (d, *J* = 11,3 Hz, 6H).

Datos para (9*S*,15*S*,18*S*,22*R*)-2-etil-18-isopropil-3-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23-octadecahidro-8H-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-22-carbonitrilo: LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{53}H_{69}N_9O_7$: 944,5; experimental 944,8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,33 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 8,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (s, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,50 (s, 2H), 5,35 (s, 5H), 4,69 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 4,10 (dd, *J* = 12,4, 6,0 Hz, 2H), 3,90 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,07 (d, *J* = 13,4 Hz, 6H), 2,88 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,81 (s, 6H), 2,46 (s, 5H), 2,21 (d, *J* = 4,3 Hz, 9H), 2,11 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,80 (s, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 5H), 1,24 (s, 3H), 0,98 (s, 1H), 0,99 – 0,88 (m, 5H), 0,81 – 0,74 (m, 10H), 0,58 (s, 2H), 0,53 (s, 3H).

Ejemplo A43. Síntesis de (9*S*,15*S*,18*S*)-23-acetil-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-1,32-eteno-15,29-metano-27,31-(meteno)pirrolo[3,4-*x*][1,20]dioxa[4,8,11,14]tetraazaciclodotriacontina-8,14,17,20(21*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución de 2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]acetaldehído (2,00 g, 11,5 mmol), 3-aminopropanoato de *tert*-butilo (2,50 g, 17,2 mmol) y DIPEA (2,97 g, 22,9 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió $NaBH_3CN$ (2,16 g, 34,4 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y luego se extrajo con DCM, se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose 3-({2-[(*tert*-butilodimetilsilil)oxi]etil}amino)propanoato de *tert*-butilo (2,00 g, bruto), que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{15}H_{33}NO_3Si$: 304,2; experimental 304,2.

Paso 2. A una solución de 3-({2-[(*tert*-butilodimetilsilil)oxi]etil}amino)propanoato de *tert*-butilo (2,00 g, bruto) y DIPEA (1,70 g, 13,2 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió cloruro de acetilo (0,80 g, 9,88 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose 3-(*N*-{2-[(*tert*-butilodimetilsilil)oxi]etil}acetamido)propanoato de *tert*-butilo (2,10 g, rendimiento de 53 % en 2 pasos) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{17}H_{35}NO_4Si$: 346,2; experimental 346,3.

Paso 3. A una solución de 3-(*N*-{2-[(*tert*-butilodimetilsilil)oxi]etil}acetamido)propanoato de *tert*-butilo (3,00 g, 8,68 mmol) en DCM (24 mL) se le añadió gota a gota TFA (12 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se neutralizó a pH 7 mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido 3-[*N*-(2-hidroxietil)acetamido]propanoico (2,2 g , bruto), que se utilizó sin purificación adicional.

LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_7H_{13}NO_4$: 176,1; experimental 176,3.

Paso 4. A una solución ((6^3*S*,4*S*)-2^5-(benciloxi)-1^1-etil-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-11*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (2,70 g, 3,25 mmol) en MeOH (27 mL) se le añadió Pd/C al 10 % (70 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2. Después la mezcla resultante se filtró, se lavó la torta de filtración con 10:1 vol. de DCM:MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose ((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (2,40 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{42}H_{53}N_5O_7$: 740,4; experimental 740,7.

Paso 5. A una solución de ((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (1,50 g, bruto) en 1,4-dioxano (8 mL) se le añadió HCl (8 mL, solución de 4 M en 1,4-dioxano) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se neutralizó a pH 8 mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-5,7-diona (1,00 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{37}H_{45}N_5O_4$: 640,3; experimental 640,3.

Paso 6. A una solución de (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-5,7-diona (1,00 g, bruto) y DIPEA (8,08 g, 62,5 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió ácido (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]-3-metilbutanoico (0,54 g, 2,35 mmol) y COMU (80,0 g, 1,88 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante CCF preparativa,

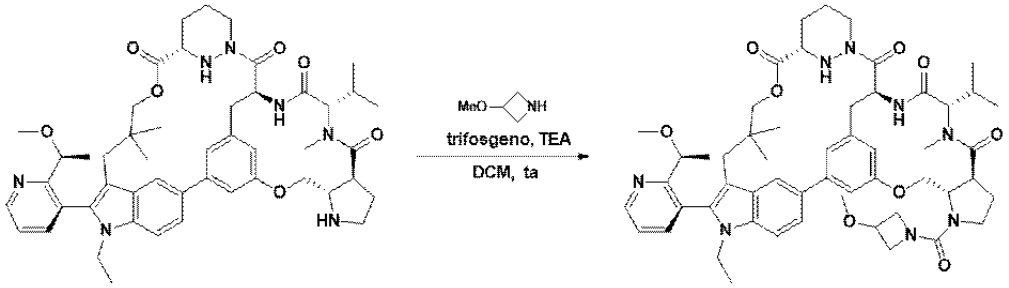
obteniéndose ((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (800 mg, rendimiento de 46 % en 3 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{48}H_{64}N_6O_8$: 853,5; experimental 853,6.

Paso 7. A una solución de ((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (380 mg, 0,445 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se le añadió HCl (2 mL, solución de 4 M en 1,4-dioxano) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó a pH 8 mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-4-il)-3-metil-2-(metilamino)butanamida (250 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{43}H_{56}N_6O_4$: 753,4; experimental 753,3.

Paso 8. A una solución de (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-4-il)-3-metil-2-(metilamino)butanamida (200 mg, bruto) y DIPEA (137 g, 10,6 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió gota a gota ácido 3-[*N*-(2-hidroxietil)acetamido]propanoico (69,8 mg, bruto) y HATU (151 mg, 0,399 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante CCF preparativa, obteniéndose (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-4-il)-2-(3-(*N*-(2-hidroxietil)acetamido)-*N*-metilpropanamido)-3-metilbutanamida (60,0 mg, rendimiento de 19 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{50}H_{67}N_7O_9$: 910,5; experimental 910,8.

Paso 9. A una solución de (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)-2-(3-(*N*-(2-hidroxietil)acetamido)-*N*-metilpropanamido)-3-metilbutanamide (35,0 mg, 0,038 mmol) en tolueno (20 mL) se le añadió CMBP (46,4 mg, 0,190 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se agitó durante la noche a 60 °C antes de someterse a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (9*S*,15*S*,18*S*)-23-acetil-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-1,32-eteno-15,29-metano-27,31-(meteno)pirrolo[3,4-*x*][1,20]dioxa[4,8,11,14]tetraazaciclodotriacontina-8,14,17,20(21*H*)-tetraona (1,1 mg, rendimiento de 3,0%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{50}H_{65}N_7O_8$: 892,5; experimental 892,8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,61 – 8,38 (m, 1H), 8,02 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,89 – 7,72 (m, 2H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,28 – 7,14 (m, 1H), 6,77 – 6,72 (m, 1H), 5,35 – 5,10 (m, 2H), 4,80 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,37 – 3,76 (m, 10H), 3,70 – 3,58 (m, 2H), 3,55 – 3,40 (m, 5H), 3,10 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 3,00 – 2,70 (m, 7H), 2,70 – 2,61(m, 1H), 2,21 – 1,95 (m, 6H), 1,85 – 1,61 (m, 2H), 1,59 – 1,51 (m, 1H), 1,41 – 1,34 (m, 4H), 1,24 (br s, 1H), 1,11 – 0,62 (m, 14H), 0,61 – 0,33 (m, 3H).

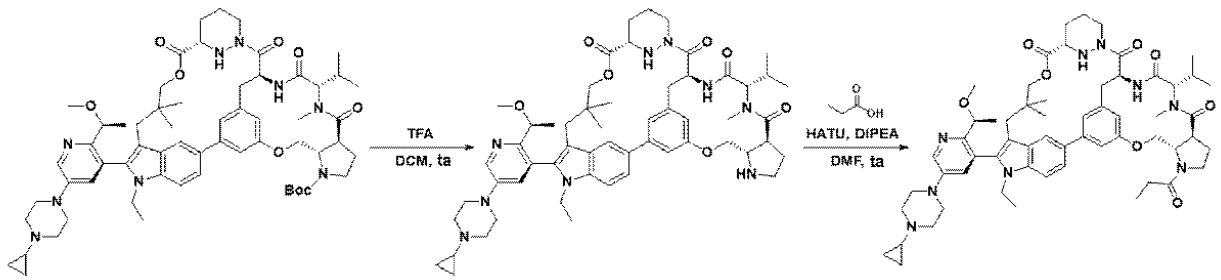
Ejemplo A62. Síntesis de (9*S*,13*S*,16*S*,19*S*,25*S*)-33-etil-16-isopropil-10-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)-32-[2-[(1*S*)-1-metoxietil]-3-piridil]-15,29,29-trimetil-7,27-dioxa-10,15,18,21,33,39-hexazaheptaciclo[29.5.2.1^{2,6}.1^{4,19}.1^{21,25}.0^{9,13}.0^{34,38}]hentetraconta-1(37),2(41),3,5,31,34(38),35-heptaeno-14,17,20,26-tetraona



Paso 1. A una solución de (9*S*,13*S*,16*S*,19*S*,25*S*)-33-etil-16-isopropil-32-[2-[(1*S*)-1-

metoxietil]-3-piridil]-15,29,29-trimetil-7,27-dioxa-10,15,18,21,33,39-hexazaheptaciclo[29.5.2.$1^{2,6}$.$1^{4,19}$.$1^{21,25}$.$0^{9,13}$.$0^{34,38}$]hentetraconta-1(37),2(41),3,5,31,34(38),35-heptaen-14,17,20,26-tetarona (60,0 mg, 0,696 mmol) en DCM (1 mL) a 0 °C se le añadió DIPEA (90,0 mg, 0,696 mmol) seguido de trifosgeno (8,26 mg, 0,028 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, posteriormente se le añadió hidrocloruro de 3-metoxiazetidina (7,74 mg, 0,063 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después la mezcla se filtró, se concentró a presión reducida y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (9*S*,13*S*,16*S*,19*S*,25*S*)-33-etil-16-isopropil-10-(3-metoxiazetidine -1-carbonil)-32-[2-[(1*S*)-1-metoxietil]-3-piridil]-15,29,29-trimetil-7,27-dioxa-10,15,18,21,33,39-hexazaheptaciclo[29.5.2.$1^{2,6}$.$1^{4,19}$.$1^{21,25}$.$0^{9,13}$.$0^{34,38}$]hentetraconta-1(37),2(41),3,5,31,34(38),35-heptaen-14,17,20,26-tetraona (40 mg, rendimiento de 57 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{54}H_{70}N_8O_9$: 975,5; experimental 975,9; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,76 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 1H), 7,61 – 7,44 (m, 2H), 7,42 – 7,31 (m, 1H), 7,27 – 7,13 (m, 1H), 6,83 – 6,72 (m, 1H), 5,37 – 5,08 (m, 2H), 4,72 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,17 (m, 7H), 4,15 – 3,76 (m, 5H), 3,72 – 3,42 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 3,15 – 3,09 (m, 3H), 2,90 – 2,71 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 2,08 – 1,95 (m, 2H), 1,93 – 1,79 (m, 1H), 1,77 – 1,49 (m, 3H), 1,46 –1,36 (m, 3H), 1,30 – 1,12 (m, 1H), 1,00 – 0,64 (m, 12H), 0,50 – 0,44 (m, 3H).

Ejemplo A80. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-1-propionil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



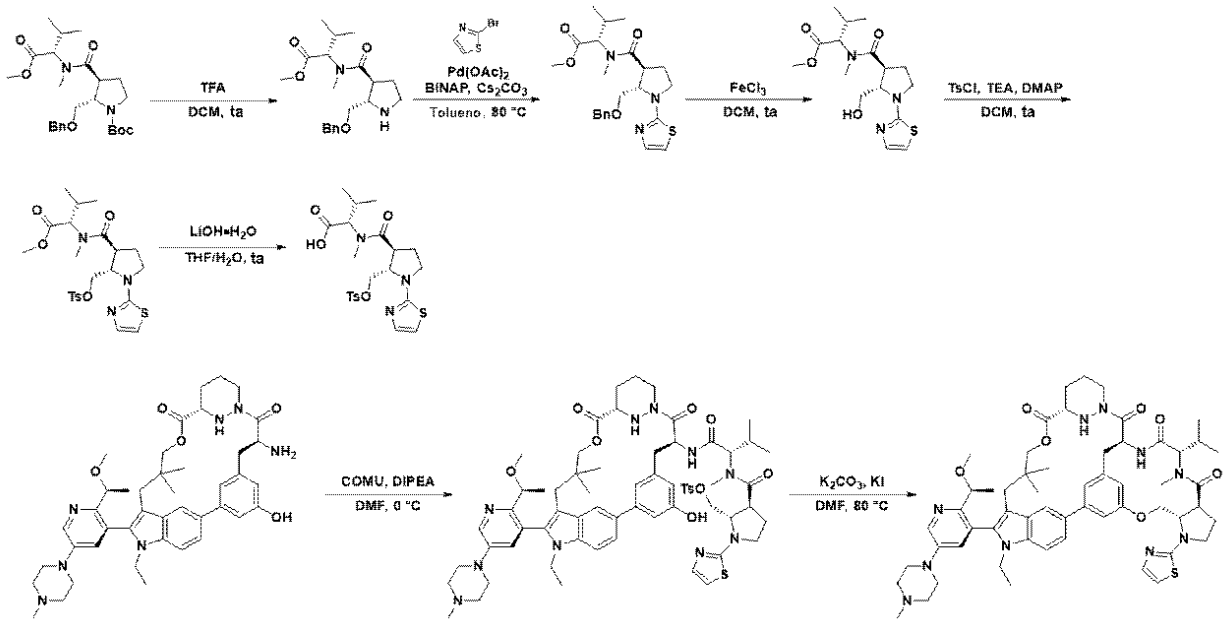
Paso 1. A una solución agitada de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-

23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,70 g, 4,33 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió gota a gota TFA (4,00 mL, 35,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (5,96 g, bruto) . LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{56}H_{75}N_9O_7$: 986,6; experimental 986,5.

Paso 2. A una solución agitada de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (310 mg, bruto) en DMF se le añadió DIPEA (406 mg, 3,14 mmol), ácido propanoico (46,6 mg, 0,628 mmol) y HATU (239 mg, 0,628 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (40 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-1-propionil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (99 mg, rendimiento de 42 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{59}H_{79}N_9O_8$: 1042,6; experimental 1042,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (s, 1H), 8,20 – 7,93 (m, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 1H), 7,39 – 7,12 (m, 2H), 6,83 – 6,05 (m, 2H), 5,46 – 5,00 (m, 2H), 4,71 – 4,51 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,45 – 4,30 (m, 1H), 4,33 – 3,88 (m, 5H), 3,90 – 3,60 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,10 – 2,95 (m, 5H), 2,90 – 2,71 (m, 7H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,32 – 2,16 (m, 4H), 2,10 – 1,90 (m, 3H), 1,90 – 1,79 (m, 2H), 1,77 – 1,55 (m, 4H), 1,50 – 1,15 (m, 6H), 1,10 – 0,90 (m, 6H), 0,91 – 0,43 (m, 16H).

Ejemplo A126. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-1-(tiazol-2-il)-

3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución de (2*S*,3*S*)-2-((benciloxi)metil)-3-(((*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,0 g, 6,5 mmol) en DCM (24 mL) a 0 °C se le añadió TFA (8,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 mL) y la solución resultante se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ sat. ac. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose *N*-metil-*N*-((2*S*,3*S*)-1-(tiazol-2-il)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carbonil)-*L*-valinato (2,86 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{20}H_{30}N_2O_4$: 363,2; experimental 362,9.

Paso 2. A una solución de *N*-((2*S*,3*S*)-2-((benciloxi)metil)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-L-valinato de metilo (2,87 g, 7,91 mmol) y 2-bromotiazol (3,89 g, 23,7 mmol) en tolueno (30 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (7,74 g, 23,7 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,07 g, 4,75 mmol) y BINAP (5,91 g, 9,45 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo *N*-((2*S*,3*S*)-2-((benciloxi)metil)-1-(tiazol-2-il)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valinato de metilo (923 mg, rendimiento de 26 %) como un aceite rojo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{23}H_{31}N_3O_4S$: 446,2; experimental 446,2.

Paso 3. A una solución de *N*-((2S,3S)-2-((benciloxi)metil)-1-(tiazol-2-il)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-L-valinato de metilo (821 mg, 1,84 mmol) en DCM (4,0 mL) a 0 °C se le añadió $FeCl_3$ (1,20 g, 7,38 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla se filtró y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 mL). La torta de filtración se lavó con DCM (3 x 5 mL) seguido de MeOH (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida, obteniéndose *N*-((2*S*,3*S*)-2-(hidroximetil)-1-(tiazol-2-il)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valinato de metilo (934 mg, bruto) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{15}H_{25}N_3O_4S$: 356,2; experimental 356,2.

Paso 4. A una solución de *N*-((2*S*,3*S*)-2-(hidroximetil)-1-(tiazol-2-il)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valinato de metilo (933 mg, bruto) y Et_3N (1,06 g, 10,5 mmol) en DCM (4,0 mL) a 0 °C se le añadió TsCl (1,50 g, 7,88 mmol) y DMAP (32 mg, 0,26 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo *N*-metil-*N*-((2*S*,3*S*)-1-(tiazol-2-il)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carbonil)-*L*-valinato de metilo (644 mg, rendimiento de 67%) como un aceite marrón. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{23}H_{31}N_3O_6S_2$: 510,2; experimental 510,2.

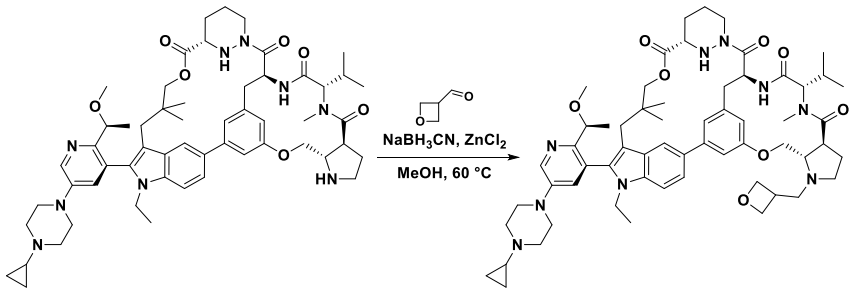
Paso 5. A una solución de *N*-metil-*N*-((2*S*,3*S*)-1-(tiazol-2-il)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carbonil)-*L*-valinato de metilo (320 mg, 0,628 mmol) en THF (5,0 ml) a 0 °C se le añadió $LiOH•H_2O$ (79 mg, 1,8 mmol) y H_2O (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y la solución de reacción se acidificó a pH 6 con HCl ac. 2 M. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose *N*-metil-*N*-((2*S*,3*S*)-1-(tiazol-2-il)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carbonil)-*L*-valina (355 mg, bruto) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{22}H_{29}N_3O_6S_2$: 496,2; experimental 496,1.

Paso 6. A una solución de (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-5,7-diona (264 mg, 0,358 mmol) y *N*-metil-*N*-((2*S*,3*S*)-1-(tiazol-2-il)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carbonil)-*L*-valina (177 mg, bruto) en DMF (4,0 mL) a 0 °C se le añadió DIPEA (1,85 g, 14,3 mmol) y COMU (230 mg,

0,537 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 0 °C y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo 4-metilbencensulfonato de ((2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-1-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-il)metilo (187 mg, rendimiento de 43 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{64}H_{82}N_{10}O_{10}S_2$: 1215,6; experimental 1215,2.

Paso 7. A una solución de 4-metilbencensulfonato de ((2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-1-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-il)metilo (185 mg, 0,152 mmol) en DMF (18,5 mL) se le añadió K_2CO_3 (210 mg, 1,52 mmol) y KI (25,3 mg, 0,152 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido a -78 °C con H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-1-(tiazol-2-il)-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (24,2 mg, rendimiento de 15 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{57}H_{74}N_{10}O_7S$: 1043,6; experimental 1043,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,39 – 8,17 (m, 1H), 8,11 – 7,95 (m, 1H),7,83 – 7,66 (m, 1H), 7,64 – 7,50 (m, 2H), 7,49 – 7,36 (m, 1H), 7,34 – 7,11 (m, 2H), 7,08 – 6,52 (m, 2H), 5,46 – 5,06 (m, 2H), 4,83 – 4,66 (m, 1H), 4,64 – 4,46 (m, 1H), 4,44 –3,80 (m, 7H), 3,77 – 3,60 (m, 5H), 3,35 – 3,11 (m, 5H), 3,09 – 2,95 (m, 2H), 2,91 –2,57 (m, 5H), 2,53 – 2,35 (m, 6H), 2,33 – 2,12 (m, 4H), 1,92 – 1,51 (m, 6H), 1,45 – 1,15 (m, 4H), 1,09 – 0,93 (m, 2H), 7,83 – 7,66 (m, 1H), 0,91 – 0,51 (m, 12H), 0,49 – 0,37 (m, 1H).

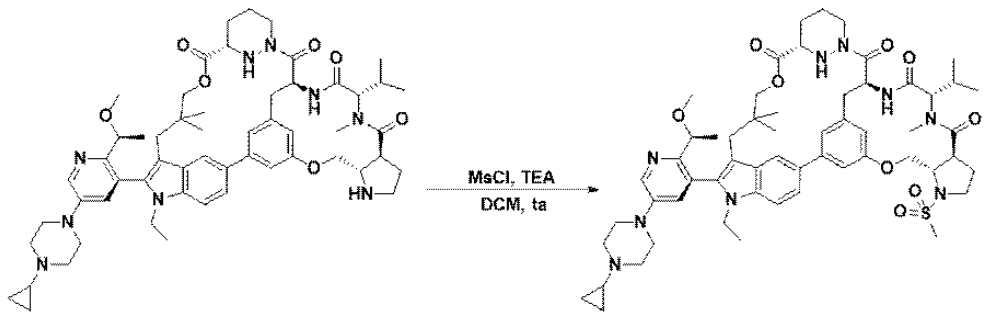
Ejemplo A130. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-1-(oxetan-3-ilmetil)-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución agitada de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-1-(oxetan-3-ilmetil)-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (200 mg, 0,203 mmol) y oxetano-3-carbaldehído (69,8 mg, 0,812 mmol) en MeOH (5 mL) a 0 C se le añadió $NaBH_3CN$ (51 mg, 0,812 mmol) y $ZnCl_2$ (111 mg, 0,812 mmol) y luego la mezcla se calentó a 60 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a 0 °C, se sometió a enfriamiento rápido con agua (5 mL), se concentró a presión reducida, se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ sat. ac., se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en fase inversa, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-1-(oxetan-3-ilmetil)-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (47,6 mg, rendimiento de 22 %) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{60}H_{81}N_9O_8$: 1056,6; experimental 1056,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,30 – 8,15 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,29 – 5,08 (m, 2H), 4,86 – 4,49 (m, 3H), 4,42 – 4,02 (m, 8H), 3,89 – 3,70 (m, 4H), 3,25 – 3,13 (m, 8H), 3,07 – 2,95 (s, 4H), 2,98 – 2,89 (m, 2H), 2,83 – 2,63 (m, 8H), 2,34 – 2,20 (m, 2H), 2,06 (s, 4H), 1,88 – 1,45 (m, 6H), 1,41 – 1,17 (m, 4H), 1,09 – 0,59 (m, 12H), 0,57 – 0,24 (m, 7H).

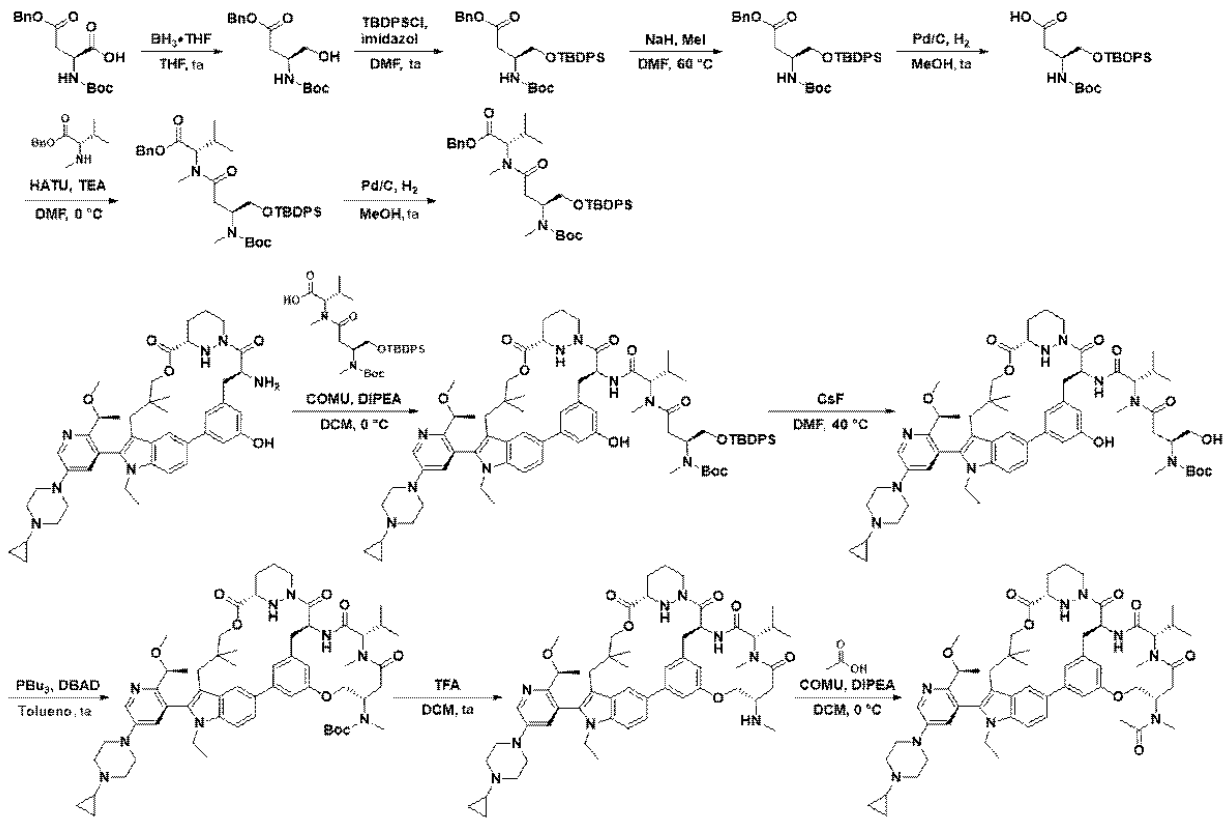
Ejemplo A138. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-

1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-1-(metilsulfonil)-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución agitada de (9*S*,13*S*,16*S*,19*S*,25*S*)-32-[5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-[(1*S*)-1-metoxietil]-3-piridil]-33-etil-16-isopropil-15,29,29-trimetil-14,17,20,26-tetraoxo-7,27-dioxa-10,15,18,21,33,39-hexazaheptaciclo[29.5.2.1^{2,6}.1^{4,19}.1^{21,25}.0^{9,13}.0^{34,38}]hentetraconta-1(37),2(41),3,5,31,34(38),35-heptaen-10-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,101 mmol) en DCM (4 mL) se le añadió TEA (103 mg, 1,01 mmol) y MsCl (23,2 mg, 0,202 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H2O (10 mL) a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, el residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (3aS,6S,9S,15S,32aS)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-1-(metilsulfonil)-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1H,12H-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-c:3',4'-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2H,13H)-tetraona (12,8 mg, rendimiento de 12 %) como un sólido blanco LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{57}H_{77}N_9O_9S$: 1064,6; experimental 1064,4. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,49 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 7,35 – 7,09 (m, 2H), 6,81 – 6,53 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,84 – 3,98 (m, 7H), 3,69 (s, 4H), 3,23 (s, 6H), 3,06 (d, *J* = 5,7 Hz, 5H), 2,88 (d, *J* = 14,2 Hz, 4H), 2,70 (d, *J* = 11,9 Hz, 7H), 2,23 (d, *J* = 23,9 Hz, 1H), 2,03 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 1,66 – 1,82 (m, 5H), 1,45 – 1,17 (m, 5H), 1,00 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,95 – 0,65 (m, 10H), 0,64 – 0,20 (m, 8H).

Ejemplo A140. Síntesis de *N*-((9*S*,15*S*,18*S*,22*S*)-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-2,4,5,6,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23-octadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontin-22-il)-*N*-metilacetamida



Paso 1. A una solución de ácido (S)-4-(benciloxi)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoico (10 g, 30,9 mmol) en THF (100 mL) agitada a 0 °C se le añadió BH_3•THF (93 mL, 971 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de MeOH (10 mL) y se concentró a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (*S*)-3-((*tert* -butoxicarbonil)amino)-4-hidroxibutanoato de bencilo (4,69 g, rendimiento de 49 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na + MeCN] teórica para $C_{16}H_{23}NO_5$: 373,2; experimental 373,2.

Paso 2. A una solución de (*S*)-3-((*tert* -butoxicarbonil)amino)-4-hidroxibutanoato de bencilo (507 mg, 1,64 mmol) e imidazol (558 mg, 8,20 mmol) en DMF (5,0 mL) se le añadió TBDPSCl (371 mg, 2,46 mmol) La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego la reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (15 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se

concentraron a presión reducida, obteniéndose (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-((*tert*-butiildifenilsilil)oxi)butanoato de bencilo (448 mg, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{32}H_{41}NO_5Si$: 548,3; experimental 548,5.

Paso 3. A una solución de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-((*tert*-butiildifenilsilil)oxi)butanoato de bencilo (1,5 g, bruto) y MeI (583 mg, 4,11 mmol) en DMF (15 mL) agitada a 0 °C se le añadió NaH (131 mg, 5,48 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)butanoato de bencilo (753 mg, rendimiento de 25 % en 2 pasos) como un aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{33}H_{43}NO_5Si$: 562,3; experimental 562,2.

Paso 4. A una solución de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)butanoato de bencilo (500 mg, 0,890 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd /C (167 mg). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2, se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose ácido (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-((*tert*- butildifenilsilil)oxi)butanoico (387 mg, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{26}H_{37}NO_5Si$: 472,3; experimental 472,5.

Paso 5. A una solución de ácido (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)butanoico (590 mg, bruto) y metil-L-valinato de bencilo (415 mg , 1,88 mmol) en DMF (12 mL) a 0 °C se le añadió Et_3N (2,53 g, 25,0 mmol) y HATU (951 mg, 2,50 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación del material bruto mediante cromatografía en fase normal se obtuvo *N*-((*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)butanoil)-*N*-metil-*L*-valinato de bencilo (776 mg, rendimiento de 85 % en 2 pasos) como un aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{39}H_{54}N_2O_6Si$: 675,4; experimental 675,4.

Paso 6. A una solución de *N*-((*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-((*tert*-

butildifenilsilil)oxi)butanoil)-*N*-metil-*L*-valinato de bencilo (100 mg, 0,178 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (100 mg). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno, se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose *N*-((*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)butanoil)-*N*-metil-*L*-valina (78 mg, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{32}H_{48}N_2O_6Si$: 585,3; experimental 585,4.

Paso 7. A una solución de (6^3S,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-5,7-diona (613 mg, 0,802 mmol) y *N*-((*S*)-3-((*tert*- butoxicarbonil)(metil)amino)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)butanoil)-*N*-metil-*L*-valina (610 mg, bruto) en DCM (10 mL) a 0 °C se le añadió DIPEA (2,07 g, 16,0 mmol) y COMU (412 mg, 0,962 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparativa en fase normal preparativa se obtuvo ((2*S*)-1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-4-(((2*S*)-1-(((6^3S,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)- 1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)-4-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (352 mg, rendimiento de 33 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{76}H_{103}N_9O_{10}Si$: 1330,8; experimental 1331,1.

Paso 8. A una solución de ((2*S*)-1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-4-(((2*S*)-1-(((6^3S,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)- 1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)-4-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (340 mg, 0,255 mmol) en DMF (3,0 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió CsF (116 mg, 0,765 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 40 °C y luego la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ((2*S*)-4-(((2*S*)-1-(((6^3S,4*S*)-12-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-

hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)- bencenaciclоundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)-1-hidroxi-4-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (300 mg , bruto), que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{60}H_{85}N_9O_{10}$: 1092,7; experimental 1092,9.

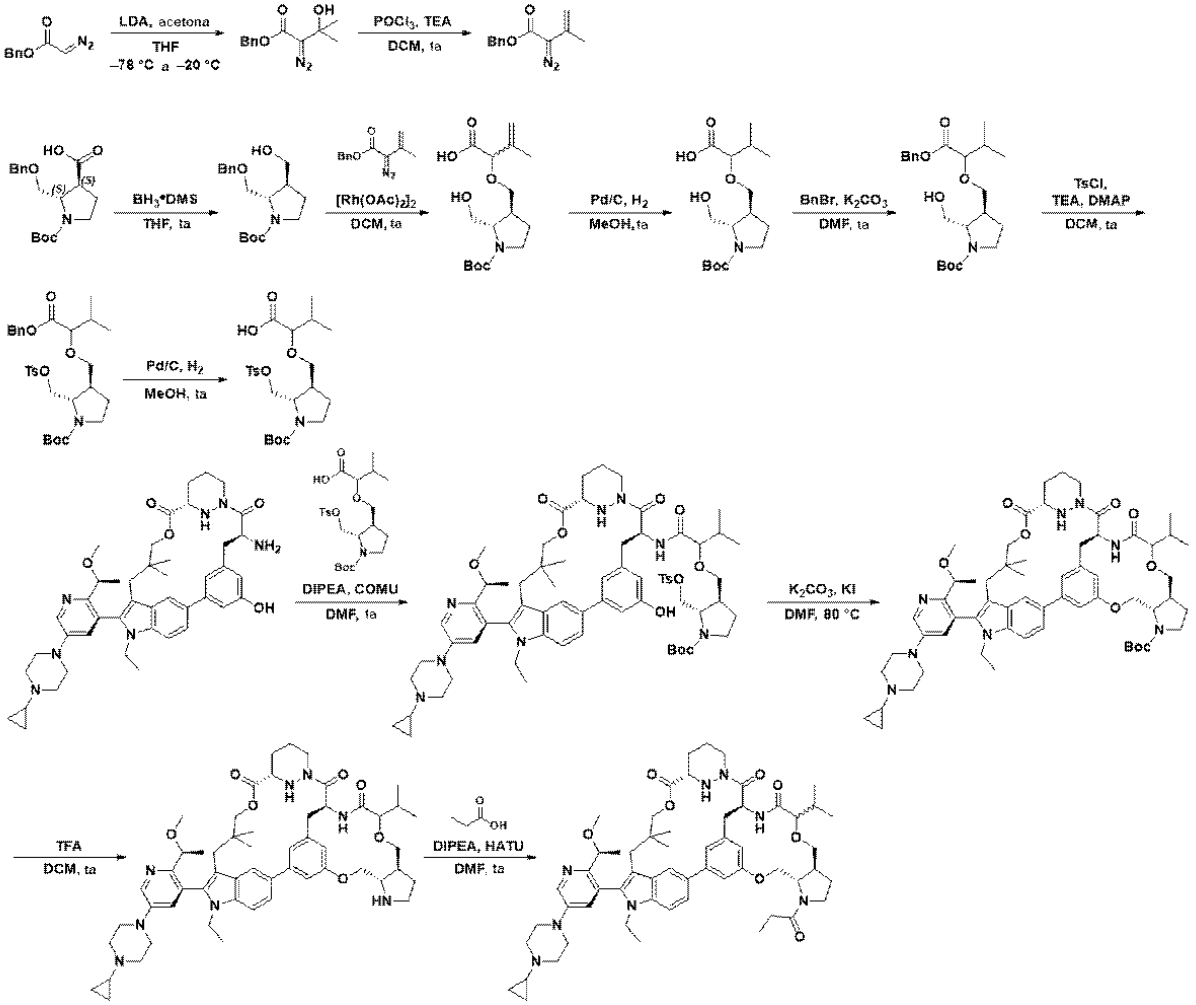
Paso 9. A una solución de ((2*S*)-4-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-12-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)- bencenaciclоundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)-1-hidroxi-4-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (400 mg, bruto) en tolueno (20 mL) se le añadió DBAD (422 mg, 1,83 mmol) y Bu_3P (370 mg, 1,83 mmol) La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y la reacción se sometió a enfriamiento rápido a temperatura ambiente mediante la adición de H_2O. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. Con la purificación del residuo bruto mediante CCF preparativa en fase normal preparativa se obtuvo ((9*S*,15*S*,18*S*,22*S*)-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, 10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23-octadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25 ,29-(meteno)pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontin-22-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (263 mg, contiene impureza Bu_3PO) como un aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{60}H_{83}N_9O_9$: 1074,6; experimental 1074,7.

Paso 10. A una solución de ((9*S*,15*S*,18*S*,22*S*)-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, 10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23-octadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25 ,29-(meteno)pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontin-22-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (220 mg, 0,205 mmol) en DCM (10 mL) agitada a 0 °C se le añadió TFA (5,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se neutralizó a pH = 7 a 0 °C mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (9*S*,15*S*,18*S*,22*S*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5,19-trimetil-22-(metilamino)-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23-tetradecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-8,14,17,20(21*H*)-tetraona (180 mg, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin

purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{55}H_{75}N_9O_7$: 974,6; experimental 974,7.

Paso 11. A una solución de (9*S*,15*S*,18*S*,22*S*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-5,5,19-trimetil-22-(metilamino)-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23-tetradecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-8,14,17,20(21*H*)-tetraona (47 mg, bruto) y DIPEA (125 mg, 0,960 mmol) en DCM (2,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió ácido acético (5,8 mg, 0,096 mmol) y COMU (30,9 mg, 0,072 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparativa en fase normal preparativa seguida de cromatografía en fase inversa se obtuvo *N*-((9*S*,15*S*,18*S*,22*S*)-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-2,4,5,6,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23-octadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontin-22-il)-*N*-metilacetamida (4,2 mg, rendimiento de 7,7 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{57}H_{77}N_9O_8$: 1016,6; experimental 1016,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 – 8,36 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 6,78 – 6,59 (m, 1H), 5,32 – 5,15 (m, 2H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,61 – 4,51 (m, 1H), 4,30 – 4,09 (m, 4H), 3,99 – 3,88 (m, 1H) 3,68 – 3,60 (m, 1H), 3,28 – 3,09 (m, 3H), 2,98 – 2,64 (m, 14H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 4H), 1,90 – 1,65 (d, 4H), 1,58 – 1,47 (m, 1H), 1,43 – 1,16 (m, 7H), 0,98 – 0,70 (m, 15H), 0,53 – 0,20 (m, 8H).

Ejemplo A149. Síntesis de (3a*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-19,19-dimetil-1-propionil-2,3,3a,4,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,6*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*b*1:3',4'-*q*][1,13,26]trioxa[4,7]diazaciclotriacontina-7,10,16(13*H*)-triona



Paso 1. A una solución agitada de 2-diazoacetato de bencilo (3,00 g, 17,0 mmol) en THF (60 mL) a -78 °C se le añadió LDA (3,65 g, 34,1 mmol) mediante acetona (4,95 g, 85,1 mmol). La mezcla resultante se calentó durante 1 h de -78 °C a -20 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a -50 °C mediante la adición de NH_4Cl sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante CCF preparativa en fase normal, obteniéndose 2-diazo-3-hidroxi-3-metilbutanoato de bencilo (1,01 g, rendimiento de 25 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M – N_2 + H + Na] teórica para $C_{12}H_{14}N_2O_3$: 230,1; experimental 230,2.

Paso 2. A una solución de 2-diazo-3-hidroxi-3-metilbutanoato de bencilo (1,01 g, 4,31 mmol) y Et_3N (6,98 g, 68,9 mmol) en DCM (15 mL) a 0 °C se le añadió $POCl_3$ (1,98 g, 12,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparativa en fase normal se obtuvo 2-diazo-3-metilbut-3-enoato de bencilo (639 mg, rendimiento de 69 %)

como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 – 7,42 (m, 5H), 5,36 (br s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 1,95 (s, 3H)..

Paso 3. A una solución de ácido (2*S*,3*S*)-2-((benciloxi)metil)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (4,0 g, 11,9 mmol) en THF (40 mL) a 0 ° se le añadió BH_3•DMS (1,79 mL, 18,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de MeOH (50 mL) y se concentró a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (2*S*,3*S*)-2-((benciloxi)metil)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,13g, rendimiento de 69 %) como un aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{18}H_{27}NO_4$: 322,2; experimental 321,9

Paso 4. A una solución de 2-diazo-3-metilbut-3-enoato de bencilo (888 mg, 4,12 mmol) y (2*S*,3*S*)-2-((benciloxi)metil)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (440 mg, 1,37 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió acetato de rodio(II) dímero (30 mg, 0,068 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. Con la purificación del material bruto mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (2*S*,3*S*)-3-(((1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobut-3-en-2-il)oxi) metil)-2-((benciloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (311 mg, rendimiento de 45 %, aceite marrón) como una mezcla de diastereoisómeros. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{30}H_{39}NO_6$: 510,3; experimental 510,2.

Paso 5. A una solución (2*S*,3*S*)-3-(((1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobut-3-en-2-il)oxi) metil)-2-((benciloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (311 mg, 0,610 mmol) en MeOH (4 mL) se le añadió Pd/C al 10 % (150 mg) en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante 10 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2, se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (10 x 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose ácido 2-(((2*S*,3*S*)-1-*(tert*-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)metoxi)-3-metilbutanoico (206 mg , bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{16}H_{29}NO_6$: 332,2; experimental 332,1.

Paso 6. A una solución de ácido 2-(((2*S*,3*S*)-1-*(tert*-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)metoxi)-3-metilbutanoico (206 mg, bruto) y K_2CO_3 (172 mg, 1,24 mmol) en DMF (3,0 mL) a temperatura ambiente se le añadió bromuro de bencilo (117 mg, 0,684 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (15 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15

mL) y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. Con la purificación del residuo mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (2*S*,3*S*)-3-(((1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)oxi)metil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (214 mg, rendimiento de 83 % en 2 pasos) como un aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{23}H_{35}NO_6$: 422,3; experimental 422,2.

Paso 7. A una solución de (2*S*,3*S*)-3-(((1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)oxi)metil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (214 mg, 0,508 mmol) y Et_3N (462 mg, 4,57 mmol) en DCM (5,0 mL) a 0 °C se le añadió DMAP (31,0 mg, 0,254 mmol) y cloruro de tosilo (435 mg, 2,29 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 h a temperatura ambiente y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (15 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. Con la purificación del residuo bruto mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (2*S*,3*S*)-3-(((1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)oxi)metil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (234 mg, rendimiento de 80 %) como un aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*: [M - $C_5H_8O_2$ + H] teórica para $C_{30}H_{41}NO_8S$: 476,2; experimental 476,3.

Paso 8. A una solución de (2*S*,3*S*)-3-(((1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)oxi)metil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (234 mg, 0,406 mmol) en MeOH (3,0 mL) se le añadió Pd/C al 10 % (151 mg) en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2, se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (10 x 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose ácido 2-(((2*S*,3*S*)-1-*(tert*-butoxicarbonil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-il)metoxi)-3-metilbutanoico (199 mg, bruto) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M - $C_5H_8O_2$ + H] teórica para $C_{23}H_{35}NO_8S$: 386,2; experimental 386,0.

Paso 9. A una solución de (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-5,7-diona (230 mg, 0,301 mmol) y DIPEA (1,56 g, 12,0 mmol) en DMF (3,0 mL) a 0 °C se le añadió ácido 2-(((2*S*,3*S*)-1-*(tert*-butoxicarbonil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-il)metoxi)-3-metilbutanoico (132 mg, bruto) y COMU (193 mg, 0,452 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se trataron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparativa en fase normal se obtuvo (2*S*,3*S*)-3-(((1-

(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)oxi)metil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (157 mg, rendimiento de 47 % en 2 pasos) como un aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{67}H_{90}N_8O_{12}S$: 1231,7; experimental 1231,9.

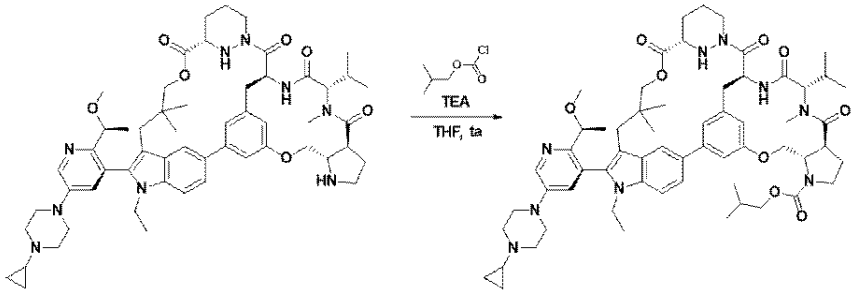
Paso 10. A una solución de (2*S*,3*S*)-3-(((1-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)oxi)metil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (157 mg, 0,127 mmol) y KI (21,2 mg, 0,127 mmol) en DMF (16 mL) a temperatura ambiente se le añadió K_2CO_3 (176 mg, 1,27 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a 80 °C y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido a -30 °C mediante la adición de H_2O (30 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación del residuo bruto mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (3a*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-19,19-dimetil-7,10,16-trioxo-2,3,3a,4,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-octadecahidro-1*H*,6*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*b*1:3',4'-*q*][1,13,26]trioxa[4,7]diazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (54 mg, rendimiento de 41 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{60}H_{82}N_8O_9$: 1059,6; experimental 1059,5.

Paso 11. A una solución de (3a*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-19,19-dimetil-7,10,16-trioxo-2,3,3a,4,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-octadecahidro-1*H*,6*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*b*1:3',4'-*q*][1,13,26]trioxa[4,7]diazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (54 mg, 0,051 mmol) en DCM (2,0 mL) a 0°C se le añadió TFA (400 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (10 mL) y se concentró a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-19,19-dimetil-2,3,3a,4,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,6*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*b*1:3',4'-

q][1,13,26]trioxa[4,7]diazaciclotriacontina-7,10,16(13*H*)-triona (103 mg, bruto) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{55}H_{74}N_8O_7$: 959,6; experimental 959,7.

Paso 12. A una solución de (3a*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-19,19-dimetil-2,3,3a,4,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,6*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*b*1:3',4'-*q*][1,13,26]trioxa[4,7]diazaciclotriacontina-7,10,16(13*H*)-triona (95 mg, 0,099 mmol) y DIPEA (256 mg, 1,98 mmol) en DMF (3 mL) a 0 °C se le añadió ácido propanoico (14,7 mg, 0,198 mmol) y HATU (56,5 mg, 0,149 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se trataron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación del residuo bruto mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (3a*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-19,19-dimetil-1-propionil-2,3,3a,4,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,6*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*b*1:3',4'-*q*][1,13,26]trioxa[4,7]diazaciclotriacontina-7,10,16(13*H*)-triona (19.6 mg, rendimiento de 19 %, sólido blanco) como una mezcla de diastereoisómeros. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{58}H_{78}N_8O_8$: 1015,6; experimental 1015,8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 – 7,97 (m, 3H), 7,84 – 7,66 (m, 1H), 7,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,37 – 6,96 (m, 3H), 5,65 – 4,73 (m, 3H), 4,62 – 4,41 (m, 1H), 4,38 – 3,94 (m, 6H), 3,81 – 3,68 (m, 2H), 3,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 3,35 – 3,21 (m, 4H), 3,20 – 2,92 (m, 3H), 2,89 – 2,66 (m, 5H), 2,63 – 2,47 (m, 5H), 2,46 – 1,84 (m, 6H), 1,81 – 1,65 (m, 7H), 1,59 – 1,54 (m, 3H), 1,49 – 1,08 (m, 7H), 1,07 – 0,82 (m, 9H), 0,69 – 0,31 (m, 6H).

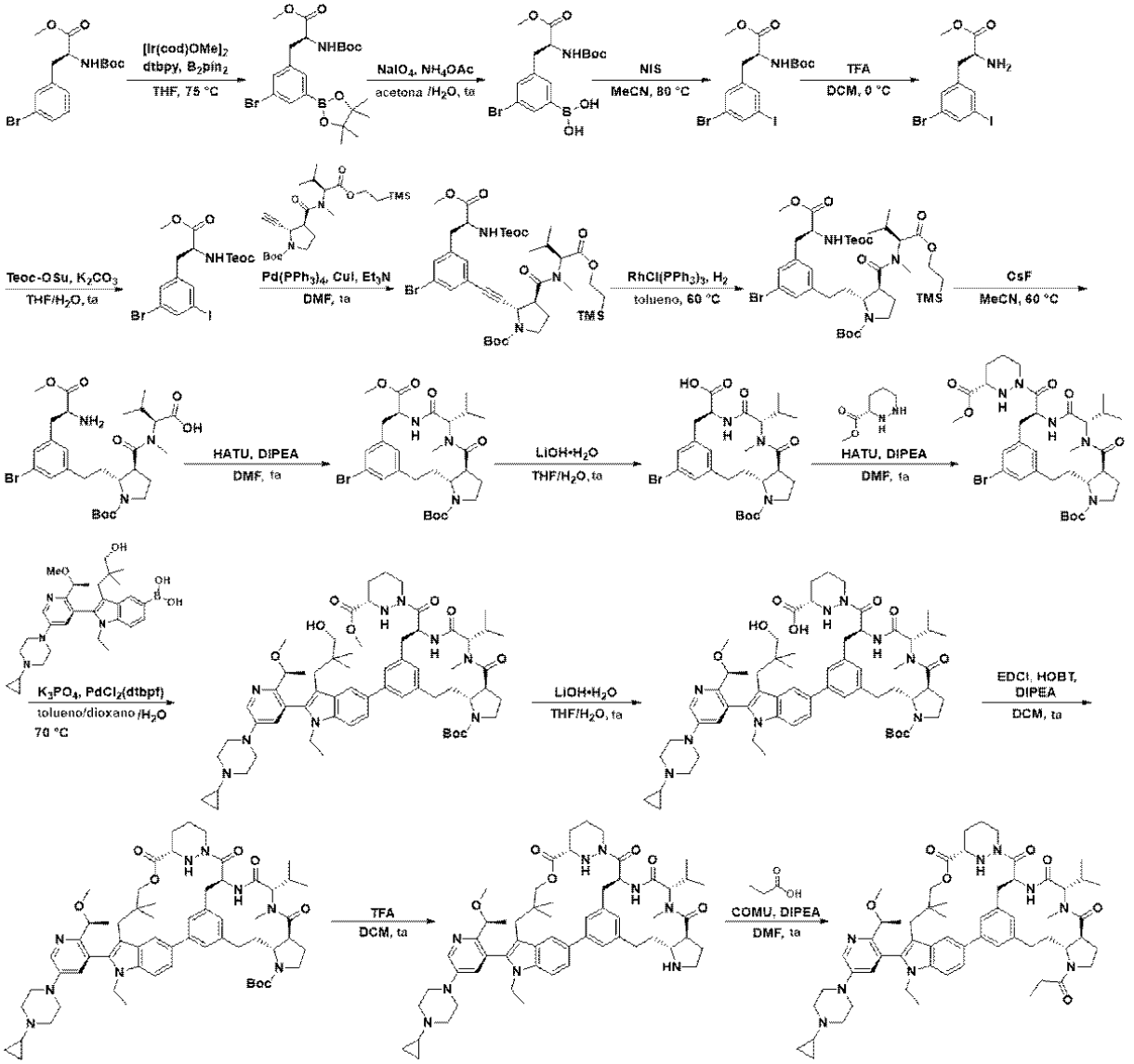
Ejemplo A192. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de isobutilo



Paso 1. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (120 mg, 0,122 mmol) y Et_3N (123 mg, 1,22 mmol) en THF (3,0 mL) a 0 °C se le añadió cloroformiato de isobutilo (33,2 mg, 0,244 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (5 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de isobutilo (47,6 mg rendimiento de 35 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{61}H_{83}N_9O_9$: 1086,6; experimental 1086,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,24 – 7,97 (m, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 – 7,32 (m, 2H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 6,89 – 6,62 (m, 1H), 5,42 – 5,25 (m, 1H), 5,21 – 4,94 (m, 1H), 4,72 – 4,65 (m, 1H), 4,60 – 4,34 (m, 2H), 4,31 – 4,16 (m, 2H), 4,14 – 4,04 (m, 2H), 3,97 – 3,78 (m, 3H), 3,74 – 3,62 (m, 2H), 3,53 – 3,48 (m, 1H), 3,23 – 3,12 (m, 6H), 3,04 (s, 2H), 3,01 – 2,94 (m, 1H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 2,74 – 2,61 (m, 6H), 2,42 – 2,36 (m, 1H), 2,30 – 2,12 (m, 2H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,94 – 1,80 (m, 2H), 1,78 – 1,53 (m, 5H), 1,38 – 1,17 (m , 6H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,94 – 0,72 (m, 12H), 0,68 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,58 (s, 2H), 0,52 – 0,42 (m, 3H), 0,34 (s, 2H).

Ejemplo A194. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*R*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-1-propionil-2,3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,31,32,32a-hexadecahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*o*:3',4'-

z][1]oxa[7,10,13]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(1*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución de (*S*)-3-(3-bromofenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (50 g, 139 mmol) y 4,4′-di-*tert*-butil-2,2′-dipiridilo (5,62 g, 20,9 mmol) en THF (200 mL) a temperatura ambiente se le añadió $[Ir(cod)OMe]_2$ (2,78 g, 4,19 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (36,7 g, 140 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 75 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (*S*)-3-(3-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (70,0 g, bruto) que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H - 56] teórica para $C_{21}H_{31}BBrNO_6$: 428,1; experimental 428,1.

Paso 2. A una solución de (*S*)-3-(3-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (70,0 g, bruto) y $NaIO_4$ (155 g, 722 mmol) en acetona (500 mL) a temperatura ambiente se le añadió una solución de NH_4OAc (55,7 g, 722 mmol) en H_2O (250 mL). La mezcla resultante se agitó durante 12 h, se filtró, la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 300 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (*S*)-(3-bromo-5-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-3-oxopropil)fenil)borónico (72 g, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ Na] teórica para $C_{15}H_{21}BBrNO_6$: 424,0; experimental 424,1.

Paso 3. A una solución de ácido (*S*)-(3-bromo-5-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-3-oxopropil)fenil)borónico (10,5 g, 26,2 mmol) en MeCN (110 mL) se le añadió NIS (23,5 g, 105 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 h, se filtró, la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 300 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (*S*)-3-(3-bromo-5-yodofenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (4,06 g, rendimiento de 32 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{15}H_{19}BrINO_4$: 508,0; experimental 507,9.

Paso 4. A una solución de (*S*)-3-(3-bromo-5-yodofenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (2,5 g, 5,16 mmol) en DCM (24 mL) a 0 °C se lr añadió TFA (8,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida, obteniéndose (*S*)-2-amino-3-(3-bromo-5-yodofenil)propanoato de metilo (2,8 g, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{10}H_{11}BrINO_2$: 383,9; experimental 383,9.

Paso 5. A una solución de (*S*)-2-amino-3-(3-bromo-5-yodofenil)propanoato de metilo (2,8 g, bruto) y K_2CO_3 (3,02 g, 21,8 mmol) en THF (30 mL) y H_2O (30 mL) a 0 °C se le añadió carbonato de 2,5-dioxopirrolidin-1-il 2-(trimetilsilil)etilo (30mL) a 0 °C (2,84 g, 10,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (*S*)-3-(3-bromo-5-yodofenil)-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (2,6 g, rendimiento de 95 % en 2

pasos) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{16}H_{23}BrINO_4Si$: 528,0; experimental 528,0.

Paso 6. A una solución de (*S*)-3-(3-bromo-5-yodofenil)-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (1,12 g, 2,12 mmol) y (2*S*,3*S*)-2-etinil-3-(metil((*S*)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (960 mg, 2,12 mmol) en DMF (12 mL) a temperatura ambiente se le añadió CuI (80 mg, 0,424 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (490 mg, 0,424 mmol) y Et_3N (1,72 g, 16,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa (2*S*,3*S*)-2-((3-bromo-5-((*S*)-3-metoxi-3-oxo-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)propil)fenil)etinil)-3-(metil((*S*)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,7 g, rendimiento de 82 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + NH_4] teórica para $C_{39}H_{62}BrN_3O_9Si_2$: 869,4; experimental 869,4.

Paso 7. A una solución de (2*S*,3*S*)-2-((3-bromo-5-((*S*)-3-metoxi-3-oxo-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)propil)fenil)etinil)-3-(metil((*S*)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,7 g, 1,92 mmol) en tolueno (20 mL) a temperatura ambiente se le añadió $RhCl(PPh_3)_3$ (1,7 g, 1,84 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C en una atmósfera de H_2, se filtró, la torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 30 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (2*R*,3*S*)-2-(3-bromo-5-((*S*)-3-metoxi-3-oxo-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)propil)fenetil)-3-(metil((*S*)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (784 mg, rendimiento de 41 %) como un aceite marrón. LCMS (ESI) *m/z*: [M + ACN + Na] teórica para $C_{39}H_{66}BrN_3O_9Si_2$: 949,2; experimental 949,4.

Paso 8. A una solución de (2*R*,3*S*)-2-(3-bromo-5-((*S*)-3-metoxi-3-oxo-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)propil)fenetil)-3-(metil((*S*)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (784 mg, 0,883 mmol) en MeCN (8,0 mL) a temperatura ambiente se le añadió CsF (3,35 g, 22,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 60 °C, se filtró y la torta de filtración se lavó con MeCN (3 x 15 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose *N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-((*S*)-2-amino-3-metoxi-3-oxopropil)-5-bromofenetil)- 1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-

carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (687 mg, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{28}H_{42}BrN_3O_7$: 612,2; experimental 612,0.

Paso 9. A una solución de *N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-((*S*)-2-amino-3-metoxi-3-oxopropil)-5-bromofenetil)- 1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (687 mg, bruto) y DIPEA (1,45 g, 11,2 mmol) en DMF (70 mL) a 0 °C se le añadió HATU (426 mg, 1,12 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 70 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 70 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (1^2*R*,1^3*S*,6*S*,9*S*)-4^5-bromo-9-isopropil-10-metil-8, 11-dioxo-7,10-diaza-1(2,3)-pirrolidina-4(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^1,6-dicarboxilato de 1^1-(*tert*-butil) 6-metilo (180 mg, rendimiento de 34 % en 2 pasos) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H - 56] teórica para $C_{28}H_{40}BrN_3O_6$: 538,2; experimental 538,1.

Paso 10. A una solución de (1^2*R*,1^3*S*,6*S*,9*S*)-4^5-bromo-9-isopropil-10-metil-8, 11-dioxo-7,10-diaza-1(2,3)-pirrolidina-4(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^1,6-dicarboxilato de 1^1-(*tert*-butil) 6-metilo (180 mg, 0,303 mmol) en THF (2,0 mL) y H_2O (2,0 mL) agitada a 0 °C y se le añadió LiOH●H_2O (25,4 mg, 0,606 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se acidificó a pH = 5 con HCl ac. 1M. La mezcla acuosa se extrajo con 3:1 vol. de DCM / IPA (3 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose ácido (1^2*R*,1^3*S*,6*S*,9*S*)-4^5-bromo-1^1-(*tert*-butoxicarbonil)-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-7,10-diaza-1(2,3)-pirrolidina-4(1,3)-bencenaciclounde cafano-6-carboxílico (174 mg, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H – 56] teórica para $C_{27}H_{38}BrN_3O_6$: 524,2; experimental 524,2.

Paso 11. A una solución de ácido (1^2*R*,1^3*S*,6*S*,9*S*)-4^5-bromo-1^1-(*tert*-butoxicarbonil)-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-7,10-diaza-1(2,3)-pirrolidina-4(1,3)-bencenaciclounde cafano-6-carboxílico (172 mg, bruto), (*S*)-hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (85,4 mg, 0,592 mmol) y DIPEA (382 mg, 2,96 mmol) en DMF (3,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió HATU (225 mg, 0,592 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a

presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (1^2*R*,1^3*S*,6*S*,9*S*)-4^5-bromo-9-isopropil-6-((*S*)-3-(metoxicarbonil)hexahidropiridazina-1-carbonil)-10-metil-8,11-dioxo-7,10-diaza-1(2,3)-pirrolidina-4(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^1-carboxilato de *tert*-butilo (143 mg, rendimiento de 67 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + NH_4] teórica para $C_{33}H_{48}BrN_5O_7$: 725,7; experimental 725,4.

Paso 12. A una solución de (1^2*R*,1^3*S*,6*S*,9*S*)-4^5-bromo-9-isopropil-6-((*S*)-3-(metoxicarbonil)hexahidropiridazina-1-carbonil)-10-metil-8,11-dioxo-7,10-diaza-1(2,3)-pirrolidina-4(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^1-carboxilato de *tert*-butilo (140 mg, 0,198 mmol), 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 (158 mg, 0,297 mmol) y K_3PO_4 (84,1 mg, 0,396 mmol) en tolueno (1,5 mL), dioxano (500 µL) y H_2O (500 µL) agitada a temperatura ambiente se le añadió $PdCl_2$(dtbpf) (12,9 mg, 0,020 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (1^2*R*,1^3*S*,6*S*,9*S*)-4^5-(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)-9-isopropil-6-((*S*)-3-(metoxicarbonil)hexahidropiridazina-1-carbonil)-10-metil-8,11-dioxo-7,10-diaza-1(2,3)-pirrolidina-4(1 ,3)-bencenaciclounde cafano-1^1-carboxilato de *tert*-butilo (285 mg, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{63}H_{89}N_9O_9$: 1116,7; experimental 1116,5.

Paso 13. A una solución de (1^2*R*,1^3*S*,6*S*,9*S*)-4^5-(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)-9-isopropil-6-((*S*)-3-(metoxicarbonil)hexahidropiridazina-1-carbonil)-10-metil-8,11-dioxo-7,10-diaza-1(2,3)-pirrolidina-4(1 ,3)-bencenaciclounde cafano-1^1-carboxilato de *tert*-butilo (283 mg, bruto) en THF (3,0 mL) y H_2O (3,0 mL) agitada a 0°C se le añadió LiOH●H_2O (21,3 mg, 0,506 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se acidificó a un pH = 5 con HCl ac. 1 M. La mezcla acuosa se extrajo con 3:1 vol. de DCM / IPA (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (*S*)-1-((1^2*R*,1^3*S*,6*S*,9*S*)-1^1-(*tert*-butoxicarbonil)-4^5-(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)-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-7,10-diaza-1(2,3)-pirrolidina-4(1,3)-bencenocicloundecafano-6-carbonil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (180 mg, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M

+ H] teórica para $C_{62}H_{87}N_9O_9$: 1102,7; experimental 1102,5.

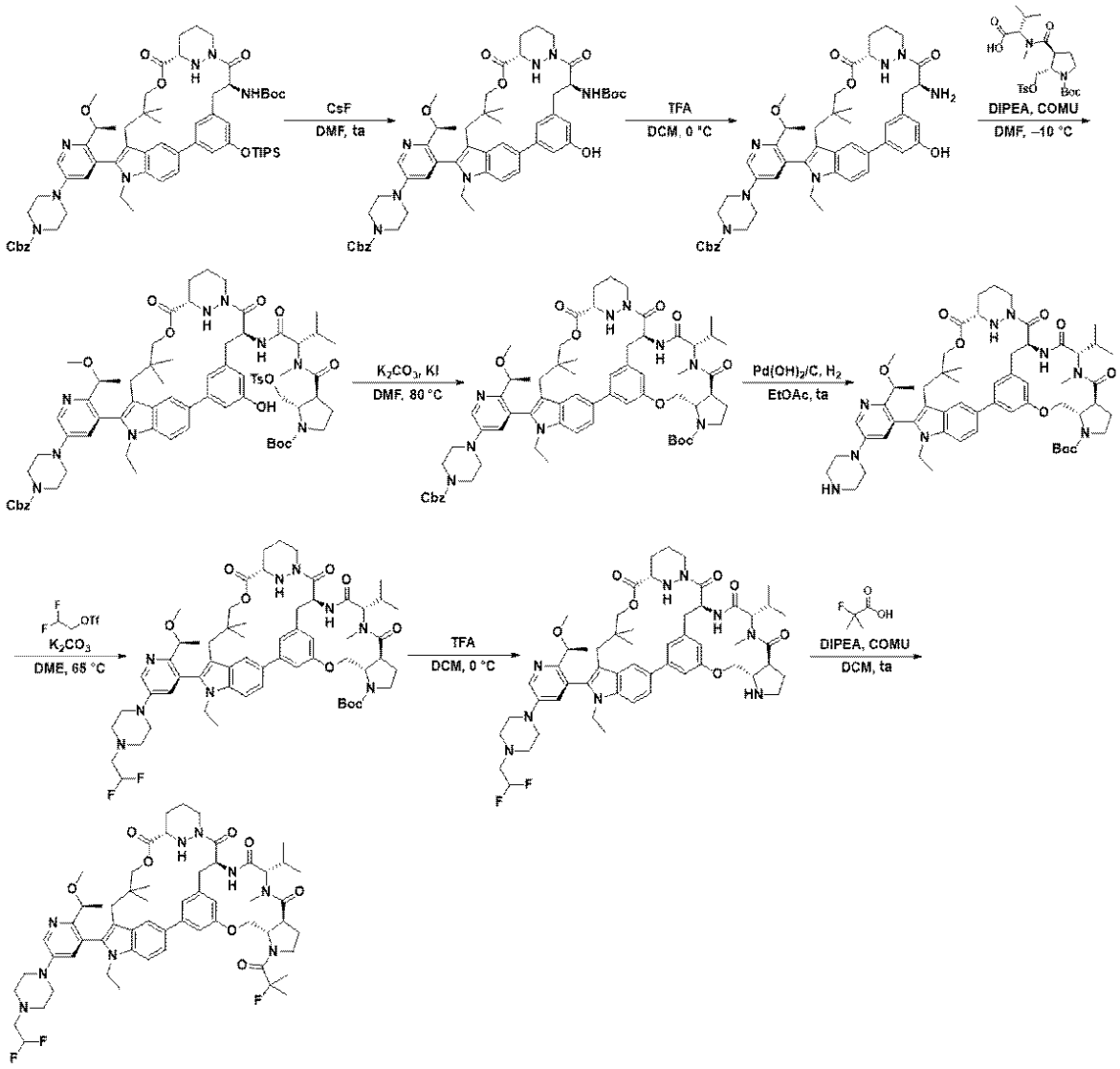
Paso 14. A una solución de ácido (*S*)-1-((1^2*R*,1^3*S*,6*S*,9*S*)-1^1-(*tert*-butoxicarbonil)-4^5-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-7,10-diaza-1(2,3)-pirrolidina-4(1,3)-bencenociclounde cafano-6-carbonil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (175 mg, bruto) y DIPEA (615 mg, 4,77 mmol) en DCM (18 mL) a 0 °C se le añadió EDCI (609 mg, 3,18 mmol) y HOBT (214 mg, 1,59 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se acidificó a pH = 5 con HCl ac. 1M. La mezcla acuosa se extrajo con 3:1 vol. de DCM / IPA (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparativa en fase normal se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*R*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,5,6,7 ,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,31,32,32a-icosahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*o*:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13]triazaciclotriacontina-1(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, rendimiento de 47 % en 3 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{62}H_{85}N_9O_8$: 1084,7; experimental 1084,9.

Paso 15. A una solución de tert-butilo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*R*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,5,6,7 ,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,31,32,32a-icosahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*o*:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13]triazaciclotriacontina-1(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (98 mg, 0,090 mmol) en DCM (1,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió TFA (200 µL). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se basificó a pH 8 = con $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con 3:1 vol de DCM / IPA (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*R*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-2,3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,31,32,32a-hexadecahidro-12H-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*o*:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(1*H*,13*H*)-tetraona (88 mg, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{57}H_{77}N_9O_6$: 984,6; experimental 984,8.

Paso 16. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*R*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-

((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-2,3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,31,32,32a-hexadecahidro-12H-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*o*:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(1*H*,13*H*)-tetraona (86 mg, bruto), DIPEA (113 mg, 0,870 mmol) y ácido propanoico (19,4 mg, 0,261 mmol) en DMF (2,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió COMU (74,8 mg, 0,174 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*R*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-1-propionil-2,3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,31,32,32a-hexadecahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*o*:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(1*H*,13*H*)-tetraona (25,8 mg, rendimiento de 28 % en 2 pasos). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{60}H_{81}N_9O_7$: 1040,6; experimental 1040,5; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,98 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,42 (m, 1H), 7,42 – 7,10 (m, 3H), 7,07 – 6,95 (m, 1H), 6,72 – 6,07 (m, 2H), 5,33 – 4,89 (m, 2H), 4,40 – 4,23 (m, 1H), 4,07 (br s, 2H), 3,90 – 3,37 (m, 6H), 3,08 – 2,94 (m, 4H), 2,78 – 2,19 (m, 17H), 2,09 – 1,70 (m, 7H), 1,60 – 1,29 (m, 7H), 1,20 – 0,89 (m, 8H), 0,87 – 0,30 (m , 15H), 0,21 (d, J = 11,3 Hz, 3H).

Ejemplo A285. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución de 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenocicloundecafano-1,^{2}-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (40,0 g, 35,9 mmol) en DMF (200 mL) se le añadió CsF (16,4 g, 108 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (200 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1, 3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (22,0 g, rendimiento de 64 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI)

m/z: [M + H] teórica para $C_{54}H_{67}N_7O_9$: 958,5; experimental 958,5.

Paso 2. A una solución de 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1, 3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (12,0 g, 12,5 mmol) en DCM (90 mL) se le añadió gota a gota TFA (30 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se diluyó con H_20 (50 mL). La mezcla acuosa se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ sat. ac. y se extrajo con DCM (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (10,4 g, bruto), que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{49}H_{59}N_7O_7$: 858,4; experimental 858,2.

Paso 3. A una solución de 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (10,4 g, bruto) y ácido (2*S*)-2-{1-[(2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-{[(4-metilbencenosulfonil)oxi]metil}pirrolidin-3-il]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoico (8,08 g, 15,8 mmol) en DMF (100 mL) se le añadió DIPEA (62,7 g, 485 mmol) y COMU (6,75 g, 15,8 mmol) a -10 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -10 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (30 mL) a 0 °C. La mezcla acuosa se acidificó a pH 7 con HCl ac. 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 300 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-((*S*)-2-((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metil-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carboxamido)-3-metilbutanamido)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (15,7 g, rendimiento de 93 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{73}H_{93}N_9O_{14}S$: 1352,7; experimental 1353,3.

Paso 4. A una solución de bencilo 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-((*S*)-2-((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metil-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carboxamido)-3-metilbutanamido)-1^1-etil-2^5-hidroxi-

10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (15,6 g, 11,5 mmol) en DMF (1,5 L) se le añadió K_2CO_3 (15,9 g, 115 mmol) y KI (1,91 g, 11,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 80 °C en una atmósfera de N_2 y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O fría (3 L) a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 3 L) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 3 L), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (8,2 g, rendimiento de 60 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H + NH_4] teórica para $C_{58}H_{78}N_9O_9$: 599,3; experimental 599,5.

Paso 5. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10 ,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30 -(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,00 g, 1,69 mmol) en EtOAc (20 mL) a temperatura ambiente se le añadió $Pd(OH)_2$/C |(0,59 g) en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en una atmósfera de H_2, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,58 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{58}H_{79}N_9O_9$: 1046,6; experimental 1047,2.

Paso 6. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (700 mg, bruto) y K_2CO_3

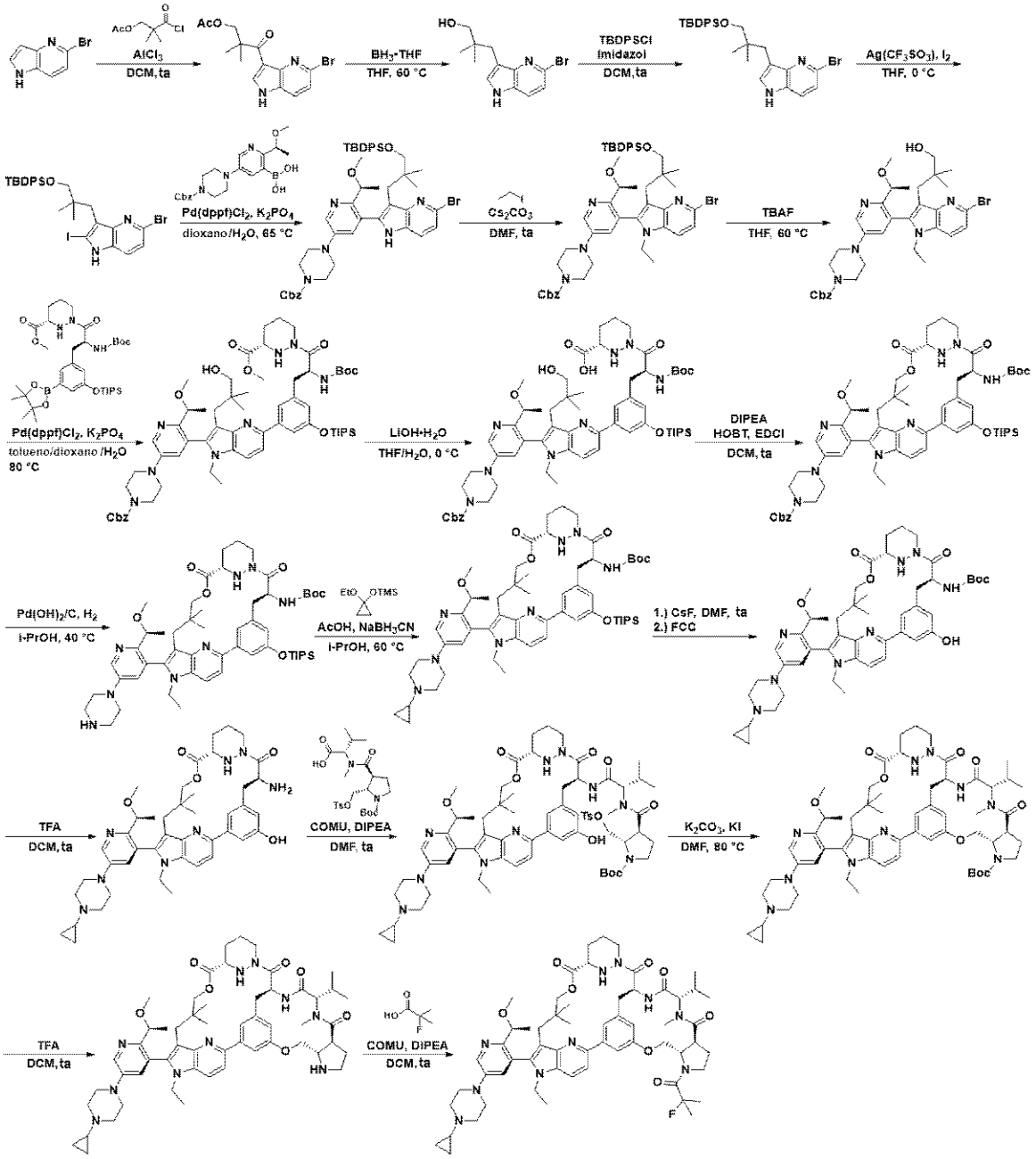
(279 mg, 2,01 mmol) en DME (7 mL) se le añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (172 mg, 0,803 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 65 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (30 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14 ,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (640 mg, 77 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{60}H_{81}F_2N_9O_9$: 1110,6; experimental 1110,7.

Paso 7. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14 ,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (640 mg, 0.576 mmol) en DCM (6 mL) se le añadió gota a gota TFA (2,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 ha 0 °C y luego se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se basificó a pH 6 con $NaHCO_3$ sat. ac. (20 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (520 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{55}H_{73}F_2N_9O_7$: 1010,6; experimental 1010,6.

Paso 8. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (350 mg, bruto) en DCM (5 mL) se le añadió ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (110 mg, 1,04 mmol), DIPEA (448 mg, 3,46 mmol) y COMU (297 mg, 0,692 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y luego se sometió a

enfriamiento rápido mediante la adición de NH_4Cl sat. ac. (20 mL) y se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (163 mg, rendimiento de 38 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{59}H_{78}F_3N_9O_8$: 1098,6; experimental 1098,7; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 1H), 7,57 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,17 (m, 3H), 6,82 – 6,62 (s, 2H), 6,32 – 6,04 (s, 2H), 5,40 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,23 (t, J = 9,5 Hz , 1H), 5,13 (s, 1H), 5,05 – 4,97 (m, 1H), 4,73 – 4,66 (m, 1H), 4,49 – 4,05 (m, 7H) 3,93 – 3,80 (m, 1H), 3,70 – 3,55 (m, 3H), 3,51 – 3,41 (m, 2H), 3,29 – 3,15 (m, 4H), 3,03 (s, 2H), 2,92 – 2,81 (m, 2H), 2,81 – 2,65 (m, 8H), 2,39 (s, 2H), 2,24 (br s, 2H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,93 – 1,80 (m, 2H), 1,68 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,61 – 1,55 (m, 4H), 1,49 (s, 1H), 1,44 (s, 1H), 1,40 – 1,33 (m, 4H), 1,32 – 1,21 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,94 (s, 1H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 0,83 – 0,71 (m, 4H), 0,68 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,60 (s, 2H), 0,47 (s, 1H).

Ejemplo A310. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12,24]tetraazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución de 5-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridina (20,0 g, 102 mmol) y $AlCl_3$ (94,7 g, 711 mmol) en DCM (500 mL) se le añadió acetato de 3-cloro-2,2-dimetil-3-oxopropilo (21,8 g, 122 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (300 mL). La mezcla resultante se filtró, y la torta de filtración se lavó con DCM (3 x 100 mL). El filtrado se extrajo con DCM (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose acetato de 3-[5-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il]-2,2-dimetil-3-oxopropilo (25,0 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{14}H_{15}BrN_2O_3$: 339,0; experimental 338,9.

Paso 2. A una solución de acetato de 3-{5-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il}-2,2-dimetil-3-oxopropilo (25,0 g, bruto) en THF (25 mL) se le añadió gota a gota BH_3•THF (250 mL) |a 0 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h y luego se concentró a presión reducida, obteniéndose 3-[5-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il]-2,2-dimetilpropan-1-ol (20,0 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. [LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{12}H_{15}BrN_2O$: 283,0; experimental 282,8.

Paso 3. A una solución de 3-{5-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il}-2,2-dimetilpropan-1-ol (20,0 g, bruto) e imidazol (9,62 g, 141 mmol) en DCM (400 mL) se le añadió TBDPSCl (29,1 g, 106 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a ta y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (300 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose 5-bromo-3-{3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil}-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridina (24,0 g , rendimiento de 38 % en 3 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{28}H_{33}BrN_2OSi$: 521,2; experimental 521,0.

Paso 4. A una solución de 5-bromo-3-{3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil}-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridina (10,0 g, 19,2 mmol) y $Ag(CF_3SO_3)$ (6,40 g, 24,9 mmol) en THF (50 mL) se le añadió una solución de I_2 (1,70 g, 6,71 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (40 mL) y EtOAc (40 mL). La mezcla resultante se filtró, y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 30 mL). Luego el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose 5-bromo-3-[3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-2-yodo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (10,0 g, rendimiento de 64 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{28}H_{32}BrIN_2OSi$: 647,1; experimental 647,0.

Paso 5. A una solución de 5-bromo-3-[3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-2-yodo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (10,0 g, 15,4 mmol) y ácido 5-{4-[(benciloxi)carbonil]piperazin-1-il}-2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-ilborónico (7,40 g, 18,5 mmol) en dioxano (50 mL) y H_2O (5 mL) se le añadió K_3PO_4 (8,20 g, 38,6 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$•CH_2Cl_2 (1,26 g,1,55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 65 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (60 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante

cromatografía en fase normal, obteniéndose 4-[5-(5-bromo-3-{3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil}-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)-6-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (6,0 g, rendimiento de 44 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{48}H_{56}BrN_5O_4Si$: 874,3; experimental 874,3.

Paso 6. A una solución de 4-[5-(5-bromo-3-{3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil}-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)-6-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (4,00 g, 4,57 mmol) y Cs_2CO_3 (2,98 g, 9,14 mmol) en DMF (40 mL) se le añadió yoduro de etilo (1,43 g, 9,14 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (40 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose 4-[5-(5-bromo-3-{3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil}-1-etilpirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)-6-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (4,2 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{50}H_{60}BrN_5O_4Si$: 902,4; experimental 902,1.

Paso 7. A una solución de bencilo 4-[5-(5-bromo-3-{3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil}-1-etilpirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)-6-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (4,0 g, bruto) en THF (10 mL) se le añadió una solución de TBAF en THF (40 mL, 40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose 4-{5-[5-bromo-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il]-6-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il}piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,40 g, rendimiento de 48 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{34}H_{42}BrN_5O_4$: 664,2; experimental 664,2.

Paso 8. A una solución de 4-{5-[5-bromo-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il]-6-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il}piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,40 g, 2,11 mmol) y (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-[(triisopropilsilil)oxi]fenil]propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxilato de metilo (1,74 g, 2,53 mmol) en tolueno (18 mL), dioxano (6 mL), H_2O (6 mL), se le añadió K_3PO_4 (890 mg, 4,21 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (340 mg,0,421 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 80 °C en una atmósfera de N_2 y luego se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 30 mL) y el filtrado se concentró

a presión reducida, obteniéndose 4-[5-(5-{3-[(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[(3*S*)-3-(metoxicarbonil)-1,2-diazinan-1-il]-3-oxopropil]-5-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)-6-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (2,50 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{63}H_{90}N_8O_{10}Si$: 1147,7; experimental 1147,5.

Paso 9. A una solución de 4-[5-(5-{3-[(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[(3*S*)-3-(metoxicarbonil)-1,2-diazinan-1-il]-3-oxopropil]-5-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)-6-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (2,50 g, bruto) en H_2O (5 mL) y THF (5 mL) se le añadió LiOH•H_2O (137 mg, 3,27 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y luego se acidificó a pH 5 mediante la adición de HCl ac. 2 M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (3*S*)-1-[(2*S*)-3-{3-[2-(5-{4-[(benciloxi)carbonil]piperazin-1-il}-2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)pirrolo[3,2-b]piridin-5-il]-5-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxílico (2,20 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{62}H_{88}N_8O_{10}Si$: 1133,6; experimental 1133,6.

Paso 10. A una solución de ácido (3*S*)-1-[(2*S*)-3-{3-[2-(5-{4-[(benciloxi)carbonil]piperazin-1-il}-2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)pirrolo[3,2-b]piridin-5-il]-5-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxílico (2,20 g, bruto) y DIPEA (5,02 g, 38,8 mmol) en DCM (60 mL) se le añadió EDCI (4,52 g, 29,1 mmol) y HOBT (1,31 g, 9,71 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se sometió a enfriamiento rápido con H_2O (60 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-pirrolo[3,2-*b*]piridina-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,00 g, rendimiento de 42 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{62}H_{86}N_8O_9Si$: 1115,6 experimental 1115,5.

Paso 11. A una solución de 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1^1-etil-10,10-

dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-pirrolo[3,2-*b*]piridina-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,00 g, 0,896 mmol) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió 20 % de $Pd(OH)_2$/C (315 mg, 0,448 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 40 °C en una atmósfera de H_2. Luego la mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 20 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose ((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-pirrolo[3,2-*b*]piridina-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenociclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (900 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{54}H_{80}N_8O_7Si$: 981,6; experimental 981,5.

Paso 12. A una solución ((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-pirrolo[3,2-*b*]piridina-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenociclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (900 mg, bruto) y AcOH (165 mg, 2,75 mmol) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (480 mg, 2,75 mmol) y $NaBH_3CN$ (173 mg, 2,75 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 60 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (20 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-pirrolo[3,2-*b*]piridina-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (800 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{57}H_{84}N_8O_7Si$: 1021,6; experimental 1021,4.

Paso 13. A una solución de ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-pirrolo[3,2-*b*]piridina-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (800 mg, bruto) en DMF (10 mL) se le añadió CsF (238 mg, 1,57 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (20 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se

filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-pirrolo[3,2-*b*]piridina-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (atropisómero M, 200 mg, 26 % en 3 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{48}H_{64}N_8O_7$: 865,5; experimental 865,5.

Paso 14. A una solución de ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-pirrolo[3,2-*b*]piridina-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,231 mmol) en DCM (2,0 mL) agitada a 0°C se le añadió TFA (2,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el concentrado se disolvió en EtOAc (50 mL). La solución orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. ac. (3 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-pirrolo[3,2-*b*]piridina-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenociclоundecafano-5,7-diona (180 mg, bruto) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{43}H_{56}N_8O_5$: 765,5; experimental 765,6.

Paso 15. A una solución de (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-pirrolo[3,2-*b*]piridina-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenociclоundecafano-5,7-diona (180 mg, bruto) y ácido (2*S*)-2-{1-[(2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-{[(4-metilbencenosulfonil)oxi]metil}pirrolidin-3-il]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoico (180 mg, bruto) en DMF (5,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió DIPEA (200 mL, 1,18 mmol) y COMU (202 mg, 0,470 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 7 mL), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (2*S*,3*S*)-3-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4S)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-pirrolo[3,2-*b*]piridina-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (170 mg,

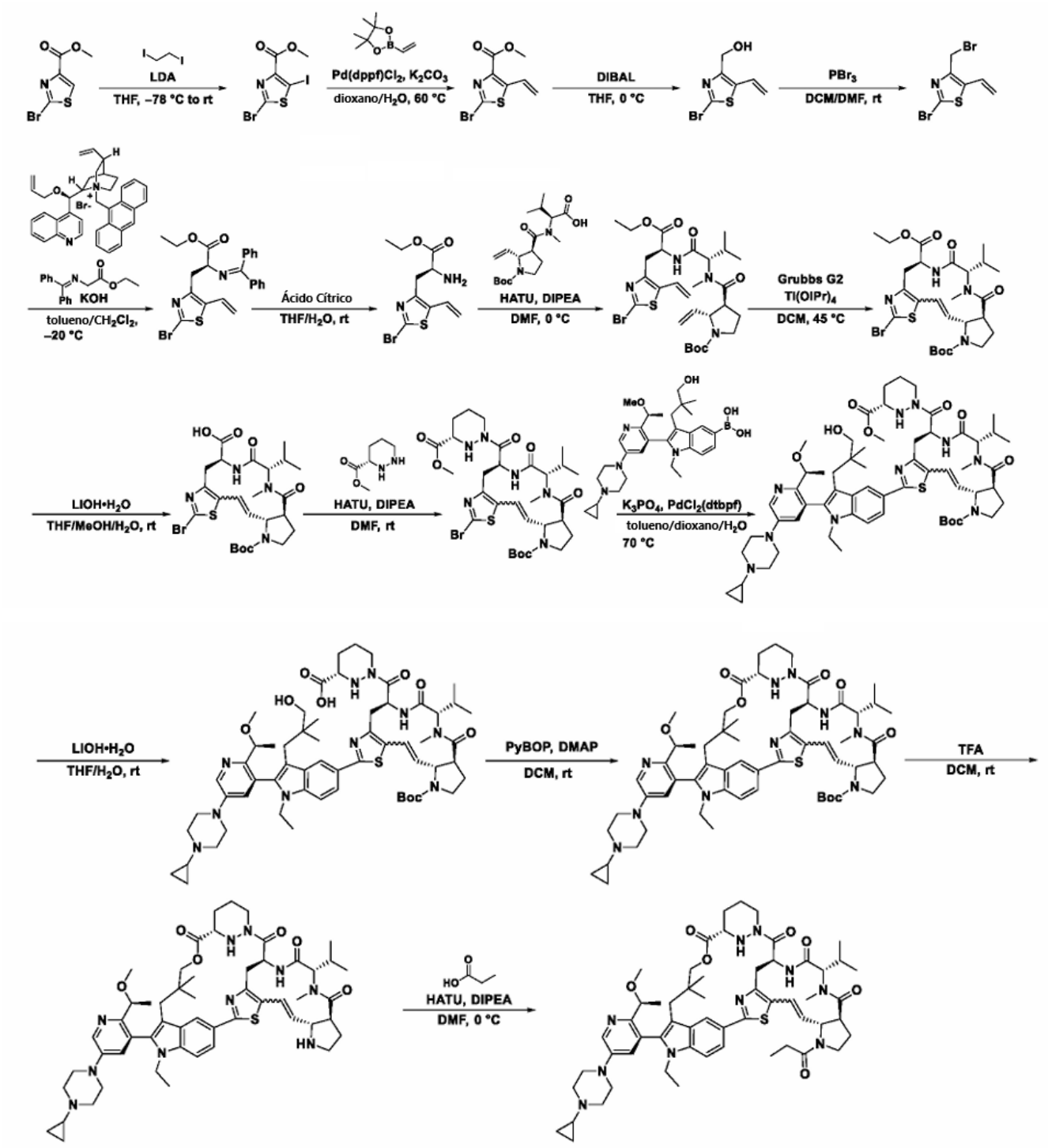
rendimiento de 58 % en 2 pasos). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{67}H_{90}N_{10}O_{12}S$: 1259,7; experimental 1259,6.

Paso 16. A una solución de (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4S)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-pirrolo[3,2-*b*]piridina-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (170 mg, 0,135 mmol) y K_2CO_3 (186 mg, 1,35 mmol) en DMF (20 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió KI (22,4 mg, 0,135 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a temperatura ambiente mediante la adición de H_2O (20 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12,24]tetraazaciclotriacontina-1- carboxilato de *tert*-butilo (165 mg, bruto) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{60}H_{82}N_{10}O_9$: 1087,6; experimental 1087,6.

Paso 17. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12,24]tetraazaciclotriacontina-1- carboxilato de *tert*-butilo (165 mg, bruto) en DCM (3,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió TFA (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el concentrado se disolvió en EtOAc (40 mL). La solución orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. ac. (3 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12,24]tetraazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (110 mg, bruto) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{55}H_{74}N_{10}O_7$: 987,6; experimental 987,5.

Paso 18. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12,24]tetraazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (110 mg, bruto) y ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (23,6 mg, 0,222 mmol) en DCM (5,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió DIPEA (390 mL, 2,22 mmol) y COMU (120 mg, 0,278 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12,24]tetraazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (35,4 mg, rendimiento de 24 % en 3 pasos). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{59}H_{79}FN_{10}O_8$: 1075,6; experimental 1075,4; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,04 – 7,90 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,35 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,44 – 5,24 (m, 2H), 4,72 – 4,42 (m, 3H), 4,32 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 4,10 (p , J = 7,4 Hz, 3H), 4,00 – 3,67 (m, 3H), 3,60 – 3,47 (m, 1H), 3,30 – 3,07 (m, 6H), 3,07 – 2,75 (m, 5H), 2,74 – 2,60 (m , 5H), 2,17 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,84 – 1,77 (m, 2H), 1,73 – 1,51 (m, 10H), 1,41 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,30 – 1,08 (m, 4H), 0,77 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,69 – 0,56 (m, 9H), 0,51 – 0,29 (m, 4H).

Ejemplo A334. Síntesis de (2^2,2^{3a},2^5*S*,2^8*S*,2^{10a}*S*,2^{13a}*R*,2^{14},4^3*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2 -((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^8-isopropil-2^9,8,8-trimetil-2^{13}-propionil-2^4,2^5,2^6,2^7,2^8,2^9,2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13},2^{13a},4^1,4^2,4^3,4^4,4^5,4^6-octadecahidro-1^1*H*-6-oxa-2(2,5)-pirrolo[3,2-*f*]tiazolo[5,4-*j*][1,4]diazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononafano-2^7,2^{10},3,5-tetraona



Paso 1. A una solución de LDA (50 mL, 2 M en THF) en THF (200 mL) agitada a -78 °C se le añadió 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (11 g, 49,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a -78 °C seguido de la adición durante 30 min de 1,2-diyodoetano (41,9 g, 149 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h más a -78 °C, se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y luego se sometió a enfriamiento rápido a -30 °C mediante la adición de NH_4Cl sat. ac. (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal

se obtuvo 2-bromo-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (6,70 g, rendimiento de 39 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_5H_3BrINO_2S$: 347,8; experimental 347,7.

Paso 2. A una solución de 2-bromo-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (6,66 g, 19,1 mmol), K_2CO_3 (7,94 g, 57,4 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,40 g, 1,91 mmol) en dioxano (75 mL) y H_2O (15 mL) se le añadió una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (2,95 g, 19,1 mmol) en dioxano (75 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 60 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 2-bromo-5-viniltiazol-4-carboxilato de metilo (3,20 g, rendimiento de 67 %) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_7H_6BrNO_2S$: 247,9; experimental 247,9.

Paso 3. A una solución de 2-bromo-5-viniltiazol-4-carboxilato de metilo (3,66 g, 14,8 mmol) en THF (40 m) a 0 °C se le añadió DIBAL (5,25 g, 36,883 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de MeOH (50 mL) y solución sat. ac tartrato de sodio y potasio (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (2-bromo-5-viniltiazol-4-il)metanol (2,12 g, rendimiento de 65 %) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para C_6H_6BrNOS: 220,0; experimental 219,9.

Paso 4. A una solución de (2-bromo-5-viniltiazol-4-il)metanol (2,12 g, 9,63 mmol) en DCM (20 mL) y DMF (4,0 mL) a 0 °C se añadió PBr_3 (3,91 g, 14,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 2-bromo-4-(bromometil)-5-viniltiazol (2,59 g, rendimiento de 95 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*:[M + H] teórica para $C_6H_5Br_2NS$: 281,9; experimental 281,8.

Paso 5. A una solución de 2-[(difenilmetiliden)amino]acetato de etilo (2,35 g, 8,80 mmol) en tolueno (21 mL) y DCM (9 mL) agitada a –20 °C se le añadió bromuro de *O*-Alil-*N*-(9-antracenilmetil)cinconidinio (749 mg, 1,24 mmol) y KOH ac. 9M (30 mL). A la mezcla resultante se le añadió durante 10 min 2-bromo-4-(bromometil)-5-viniltiazol (2,49 g, 8,799

mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a –20 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a –30 °C mediante la adición de H_2O (30 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (*S*)-3-(2-bromo-5-viniltiazol-4-il)-2-((difenilmetileno)amino)propanoato de etilo (5,6 g, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{23}H_{31}BrN_2O_2S$: 469,1; experimental 469,0.

Paso 6. A una solución de (*S*)-3-(2-bromo-5-viniltiazol-4-il)-2-((difenilmetileno)amino)propanoato de etilo (5,16 g, 10,9 mmol) en THF (30 mL) y H_2O (30 mL) se le añadió ácido cítrico (10,6 g, bruto). La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y después se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (20 mL). La mezcla acuosa se extrajo con MTBE (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se descartaron. Luego la fase acuosa se basificó a pH = 8 con $NaHCO_3$ sat. ac. y se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (*S*)-2-amino-3-(2-bromo-5-viniltiazol-4-il)propanoato de etilo (2,25 g, rendimiento de 91 % en 2 pasos) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{10}H_{13}BrN_2O_2S$: 305,0; experimental 304,9.

Paso 7. A una solución de (*S*)-2-amino-3-(2-bromo-5-viniltiazol-4-il)propanoato de etilo (1,03 g, 3,37 mmol) y DIPEA (17,4 g, 135 mmol) en DMF (10 mL) agitada a 0 °C se le añadió *N*-((2*R*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-vinilpirrolidina-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (1,56 g, 4,39 mmol) y HATU (1,92 g, 5,06 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (2*R*,3*S*)-3-(((*S*)-1-(((*S*)-3-(2-bromo-5-viniltiazol-4-il)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-vinilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (635 mg, rendimiento de 29 %). Este material se utilizó en las reacciones posteriores sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H – 100] teórica para $C_{28}H_{41}BrN_4O_6S$: 541,2; experimental 541,1.

Paso 8. A una solución de (2*R*,3*S*)-3-(((*S*)-1-(((*S*)-3-(2-bromo-5-viniltiazol-4-il)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-vinilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (635 mg, 0,990 mmol) y catalizador Grubbs G2 (505 mg, 0,595

mmol) en DCM (35 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió $Ti(OiPr)_4$ (169 mg, 0,594 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 45 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (30 mL). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa (5*S*,8*S*,10a*S*,13a*R*)-2-bromo-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo-5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13a-decahidropirrolo[3,2-*f*]tiazolo[5,4-*j*][1,4]diazaciclotridecina-5,13(4*H*)-dicarboxilato de 13-(*tert*-butil) 5-etilo (121 mg, rendimiento de 20 %, mezcla de los isómeros E y Z) como un aceite marrón claro. LCMS (ESI)*m/z*: [M + H] teórica para $C_{26}H_{37}BrN_4O_6S$: 613,2; experimental 613,0.

Paso 9. A una solución de (5*S*,8*S*,10a*S*,13a*R*)-2-bromo-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo-5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13a-decahidropirrolo[3,2-*f*]tiazolo[5,4-*j*][1,4]diazaciclotridecina-5,13(4*H*)-dicarboxilato de 13-(*tert*-butil) 5-etilo (124 mg, 0,218 mmol) en MeOH (1,0 mL), THF (1,0 mL) y H_2O (1,0 mL) se le añadió $LiOH\bullet H_2O$ (9,7 mg, 0,404 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el concentrado se acidificó a pH = 5 con HCl ac. 1 M. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (5*S*,8*S*,10a*S*,13a*R*,*E*)-2-bromo-13-(*tert*-butoxicarbonil)-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo-4,5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13,13a-dodecahidropirrolo[3,2-*f*]tiazolo[5,4-*j*][1,4]diazaciclotridecina-5-carboxílico (142 mg, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI)*m/z*: [M + H] teórica para $C_{24}H_{33}BrN_4O_6S$: 585,1; experimental 585,3.

Paso 10. A una solución de (*S*)-hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (69,9 mg, 0,486 mmol) y DIPEA (313 mg, 2,43 mmol) en DMF (1,0 mL) a 0 °C se le añadió ácido (5*S*,8*S*,10a*S*,13a*R*)-2-bromo-13-(*tert*-butoxicarbonil)-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo-4,5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13,13a-dodecahidropirrolo[3,2-*f*]tiazolo[5,4-*j*][1,4]diazaciclotridecina-5-carboxílico (142 mg, bruto) y HATU (184 mg, 0,486 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (5*S*,8*S*,10aS,13a*R*)-2-bromo-8-isopropyl-5-((*S*)-3-(metoxicarbonil)hexahidropiridazina-1-carbonil)-9-metil-7,10-dioxo-5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13a-decahidropirrolo[3,2-*f*]tiazolo[5,4-*j*][1,4]

diazaciclotridecina-13(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (154 mg, rendimiento de 99 % en 2 pasos) como un aceite marrón claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{30}H_{43}BrN_6O_7S$: 711,2; experimental 711,1.

Paso 11. A una solución (5*S*,8*S*,10aS,13a*R*)-2-bromo-8-isopropyl-5-((*S*)-3-(metoxicarbonil)hexahidropiridazina-1-carbonil)-9-metil-7,10-dioxo-5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13a-decahidropirrolo[3,2-*f*]tiazolo[5,4-*j*][1,4] diazaciclotridecina-13(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,211 mmol) y 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 (169 mg, 0,317 mmol) en tolueno (1,5 mL), dioxano (500 mL) y H_2O (500 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió K_3PO_4 (89,5 mg, 0,422 mmol) y $PdCl_2$(dtbpf) (13,7 mg, 0,021 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (5*S*,8*S*,10a*S*,13a*R*)-2-(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)-8-isopropil-5-((*S*)-3-(metoxicarbonil)hexahidropiridazina-1-carbonil)-9-metil-7,10-dioxo-5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13a-decahidropirrolo[3,2-*f*]tiazolo[5,4-*j*][1,4]diazaciclotridecina-13(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (137 mg, rendimiento de 58 %) como un sólido marrón claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{60}H_{84}N_{10}O_9S$: 1121,6; experimental 1121,6.

Paso 12. A una solución de (5*S*,8*S*,10a*S*,13a*R*)-2-(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)-8-isopropil-5-((*S*)-3-(metoxicarbonil)hexahidropiridazina-1-carbonil)-9-metil-7,10-dioxo-5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13a-decahidropirrolo[3,2-*f*]tiazolo[5,4-*j*][1,4]diazaciclotridecina-13(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (135 mg, 0,120 mmol) en THF (1,0 mL) y H_2O (1,0 mL) se le añadió $LiOH\bullet H_2O$ (10,1 mg, 0,240 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el concentrado se acidificó a pH = 5 con HCl ac. 1M. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (*S*)-1-((5*S*,8*S*,10a*S*,13a*R*)-13-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(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)-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo-4,5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13,13a-dodecahidropirrolo[3,2-*f*]tiazolo[5,4-*j*][1,4]diazaciclotridecina-5-

carbonil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (184 mg, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{59}H_{82}N_{10}O_9S$: 1107,6; experimental 1107,6.

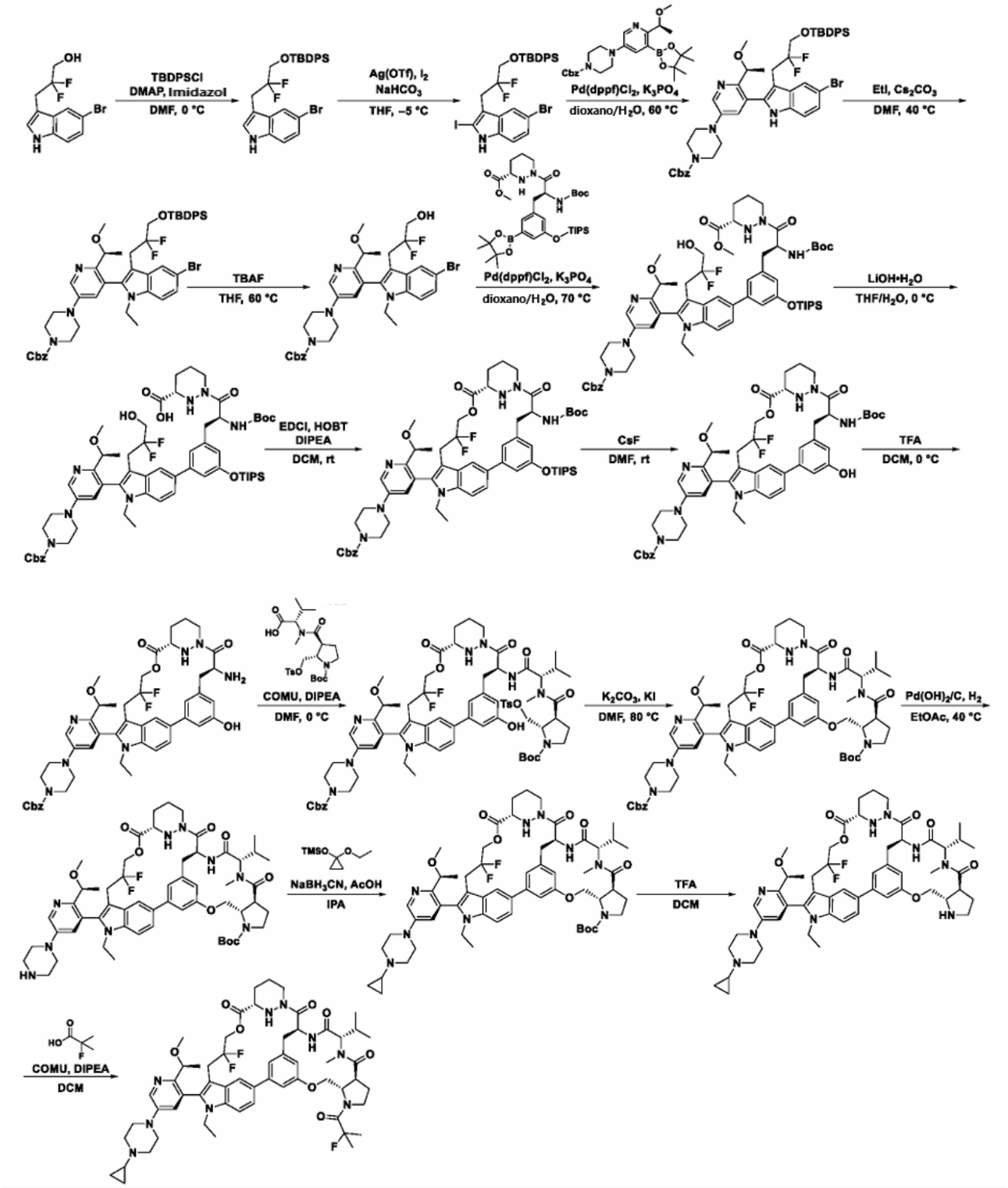
Paso 13. A una solución de (*S*)-1-((5*S*,8*S*,10a*S*,13a*R*)-13-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo-4,5,6,7, 8,9,10,10a,11,12,13,13a-dodecahidropirrolo[3,2-*f*]tiazolo[5,4-*j*][1,4]diazaciclotridecina-5-carbonil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (115 mg, bruto) y DMAP (50,8 mg, 0,416 mmol) en DCM (11 mL) agitada a 0 °C se le añadió PyBOP (540 mg), 1,04 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (2^2,2^3a,2^5*S*,2^8*S*,2^{10a}*S*,2^{13a}*R*,2^{14},4^3*S*)-1^2-(5-(4- ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^8-isopropil-2^9,8,8-trimetil-2^7,2^{10},3,5-tetraoxo-2^4,2^5,2^6,2^7,2^8,2^9,2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13},2^{13a},4^1,4^2,4^3,4^4,4^5,4^6-octadecahidro-1^1*H*-6-oxa-2(2,5)-pirrolo[3,2-*f*]tiazolo[5,4-*j*][1,4]diazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononafano-2^{13}-carboxilato de *tert*-butilo (34 mg, rendimiento de 42 % en 2 pasos) como un aceite marrón claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{59}H_{80}N_{10}O_8S$: 1089,6; experimental 1089,6.

Paso 14. A una solución de (2^2,2^3a,2^5*S*,2^8*S*,2^{10a}*S*,2^{13a}*R*,2^{14},4^3*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^8-isopropil-2^9,8,8-trimetil-2^7,2^{10},3,5-tetraoxo-2^4,2^5,2^6,2^7,2^8,2^9,2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13},2^{13a},4^1,4^2,4^3,4^4,4^5,4^6-octadecahidro-1^1*H*-6-oxa-2(2,5)-pirrolo[3,2-*f*]tiazolo[5,4-*j*][1,4]diazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononafano-2^{13}-carboxilato de *tert*-butilo se le añadió TFA (200 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (10 mL) y se concentró a presión reducida, obteniéndose (2^2*Z*,2^{3a}*Z*,2^5*S*,2^8*S*,2^{10a}S,2^{13a}*R*,2^{14},4^3*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^8-isopropil-2^9,8,8-trimetil-2^4,2^5,2^6,2^7,2^8,2^9,2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13},2^{13a},4^1,4^2,4^3,4^4,4^5,4^6-octadecahidro-1^1*H*-6-oxa-2(2,5)-pirrolo[3,2-*f*]tiazolo[5,4-*j*] [1,4]diazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononafano-2^7,2^{10},3,5-tetraona (29 mg, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{54}H_{72}N_{10}O_6S$: 989,6; experimental 989,4.

Paso 15. A una solución de (2^2,2^{3a},2^5*S*,2^8*S*,2^{10a}S,2^{13a}*R*,2^{14},4^3*S*)-1^2-(5-(4-

ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-etil-2^{8}-isopropil-2^{9},8,8-trimetil-2^{4},2^{5},2^{6},2^{7},2^{8},2^{9},2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13},2^{13a},4^{1},4^{2},4^{3},4^{4},4^{5},4^{6}-octadecahidro-1^{1}*H*-6- oxa-2(2,5)-pirrolo[3,2-*f*]tiazolo[5,4-*j*][1,4]diazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononafano-2^{7},2^{10},3,5-tetraona (27 mg, bruto) y DIPEA (70,5 mg, 0,540 mmol) en DMF (500 mL) agitada a 0 °C se le añadió ácido propiónico (4,0 mg, 0,054 mmol) y HATU (15,6 mg, 0,041 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (2 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (2^{2},2^{3a},2^{5}*S*,2^{8}*S*,2^{10a}*S*,2^{13a}*R*,2^{14},4^{3}*S*)-1^{2}-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-etil-2^{8}-isopropil-2^{9},8,8-trimetil-2^{13}-propionil-2^{4},2^{5},2^{6},2^{7},2^{8},2^{9},2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13},2^{13a},4^{1},4^{2},4^{3},4^{4},4^{5},4^{6}-octadecahidro-1^{1}*H*-6-oxa-2(2,5)-pirrolo[3,2-*f*]tiazolo[5,4-*j*][1,4]diazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononaphane-2^{7},2^{10},3,5-tetraona (1,6 mg, rendimiento de 5,6 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{57}H_{76}N_{10}O_7S$: 1045,6; experimental 1045,6; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 – 8,37 (m, 2H), 7,74 – 7,45 (m, 2H), 7,30 – 6,82 (m, 2H), 5,89 (m, 1H), 5,64 (t , J = 9,4 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,79 – 4,70 (m, 1H), 4,50 – 4,04 (m, 6H), 3,87 – 3,81 (m, 1H), 3,67 – 3,46 (m, 4H), 3,24 (s, 8H), 3,00 – 2,98 (m, 2H), 2,86 – 2,60 (m, 8H), 2,47 – 1,87 (m, 7H), 1,85 – 1,44 (m, 4H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,15 – 0,92 (m, 6H), 0,92 – 0,85 (m, 4H), 0,85 – 0,69 (m, 6H), 0,47 – 0,25 (m, 6H).

Ejemplo A340. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-19,19-difluoro-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5-metil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución de 3-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-2,2-difluoropropan-1-ol (10 g, 34,5 mmol) e imidazol (5,87 g, 86,2 mmol) en DMF (100 mL) a 0 °C se le añadió DMAP (0,84 g, 6,894 mmol) y TBDPSCl (28,4 g, 103 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 0 °C y luego se diluyó con salmuera (300 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose 5-bromo-3-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-

2,2-difluoropropil)-1*H*-indol (23,0 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{27}H_{28}BrF_2NOSi$: 528,1; experimental 528,2.

Paso 2. A una solución de 5-bromo-3-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-1*H*-indol (23,0 g, bruto) y $NaHCO_3$ (7,31 g, 87,0 mmol) en THF (230 mL) a –5 °C se le añadió triflato de plata (13,4 g, 52,2 mmol) e I_2 (11,1 g, 43,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a -5 °C y después se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (100 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL) y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida, obteniéndose 5-bromo-3-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-2-yodo-1*H*-indol (23,0 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{27}H_{27}BrF_2INOSi$: 654,0; experimental 653,9.

Paso 3. A una solución de 5-bromo-3-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-2-yodo-1*H*-indol (17,0 g, bruto), (*S*)-4-(6-(1-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (11,4 g, 28,6 mmol) y K_2CO_3 (10,8 g, 77,9 mmol) en dioxano (150 mL) y H_2O (30 mL) a temperatura ambiente se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (2,12 g, 2,59 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 60 °C y luego se diluyó con salmuera (100 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (*S*)-4-(5-(5-bromo-3-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (10,0 g, rendimiento de 44 % en 3 pasos) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{47}H_{51}BrF_2N_4O_4Si$: 881,3; experimental 881,1.

Paso 4. A una solución de (*S*)-4-(5-(5-bromo-3-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (10,0 g, 11,3 mmol) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente se le añadió Cs_2CO_3 (5,54 g, 17,0 mmol) y yodoetano (3,54 g, 22,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 8 h a 40 °C y luego se diluyó con H_2O (150 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (*S*)-4-(5-(5-bromo-3-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-difluoropropil)-1-etil-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (10,2 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{49}H_{55}BrF_2N_4O_4Si$: 909,3; experimental 909,5.

Paso 5. A una solución de bencil (*S*)-4-(5-(5-bromo-3-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-

difluoropropil)-1-etil-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (10,0 g, bruto) en THF (100 mL) a temperatura ambiente se le añadió una solución de TBAF 1M (100 mL, 100 mmol) en THF. La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 60 °C y después se diluyó con H_2O (100 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo el atropisómero (*S*)-4-(5-(5-bromo-3-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-1-etil-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo deseado (1,60 g, rendimiento de 22 %, atropisómero *M*) y el producto no deseado (1,20 g, rendimiento de 16 %), ambos como sólidos rojos. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{33}H_{37}BrF_2N_4O_4$: 671,2; experimental 671,1.

Paso 6. A una solución de (*S*)-4-(5-(5-bromo-3-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-1-etil-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,6 g, 2,38 mmol), (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3 -(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (1,74 g, 2,86 mmol) y K_3PO_4 (1,01 g, 4,76 mmol) en dioxano (15 mL) y H_2O (3,0 mL) a temperatura ambiente se le añadió Pd(dppf)Cl_2•DCM (190 mg, 0,238 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 °C y luego se diluyó con H_2O (20 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-1-etil-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (1,10 g, rendimiento de 40 %) como un sólido gris. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{62}H_{85}F_2N_7O_{10}Si$: 1154,6; experimental 1154,8.

Paso 7. A una solución de (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-1-etil-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 0.87 mmol) en THF (10 mL) y H_2O (10 mL) a 0 °C se le añadió LiOH•H_2O (73 mg, 1,73 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C, se acidificó a pH 6 con HCl ac. 2 M y se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-1-etil-1*H*-indol-5-il)-5-

((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (1,10 g, bruto) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{61}H_{83}F_2N_7O_{10}Si$: 1140,6; experimental 1140,6.

Paso 8. A una solución de ácido (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-1-etil-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (1,10 g, bruto) en DCM (30 mL) a temperatura ambiente se le añadió DIPEA (2,49 g, 19,3 mmol), HOBT (651 mg, 4,83 mmol) y EDCI (2,77 g, 14,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (100 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1^1-etil-10,10-difluoro-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (900 mg, rendimiento de 75 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI)*m/z*: [M + H] teórica para $C_{61}H_{81}F_2N_7O_9Si$: 1122,6; experimental 1122,6.

Paso 9. A una solución de 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1^1-etil-10,10-difluoro-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (900 mg, 0,802 mmol) en DMF (9,0 mL) a temperatura ambiente se le añadió CsF (244 mg, 1,60 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose 4-(5-((6^{3}S,4S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1^1-etil-10,10-difluoro-2^5-hidroxi-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-12-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (800 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{52}H_{61}F_2N_7O_9$: 966,5; experimental 966,6.

Paso 10. A una solución de 4-(5-((6^{3}S,4S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1^1-etil-10,10-difluoro-2^5-hidroxi-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-

piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-12-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (850 mg, bruto) en DCM (9,0 mL) a 0 °C se le añadió TFA (3,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C, se concentró a presión reducida y el concentrado se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ sat. ac. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^1-etil-10,10-difluoro-2^5-hidroxi-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (800 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{47}H_{53}F_2N_7O_7$: 866,4; experimental 844,5.

Paso 11. A una solución de 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^1-etil-10,10-difluoro-2^5-hidroxi-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (790 mg, bruto) y *N*-((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidina-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (608 mg, 1,19 mmol) en DMF (15 mL) a 0 °C se le añadió DIPEA (4,72 g , 36,5 mmol) y COMU (781 mg, 1,82 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 0 °C y después se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (30 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-((*S*)-2-((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metil-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carboxamido)-3-metilbutanamido)-1^1-etil-10,10-difluoro-2^5-hidroxi-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenociclounde cafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (980 mg, rendimiento de 88 % en 3 pasos) como un sólido rojo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{71}H_{87}F_2N_9O_{14}S$: 1360,6; experimental 1361,4.

Paso 12. A una solución de 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-4-((*S*)-2-((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metil-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carboxamido)-3-metilbutanamido)-1^1-etil-10,10-difluoro-2^5-hidroxi-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenociclounde cafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (980 mg, 0,824 mmol) en DMF (98 mL) a temperatura ambiente se le añadió KI (137 mg, 0,824 mmol) y K_2CO_3 (1,14 g, 8,240 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 80 °C y luego se diluyó con H_2O (200 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2

x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo ((3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-19,19-difluoro-6-isopropil-5-metil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (448 mg, rendimiento de 48 %) como un sólido rojo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{64}H_{79}F_2N_9O_{11}$: 1188,6; experimental 1188,5.

Paso 13. A una solución de ((3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-19,19-difluoro-6-isopropil-5-metil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,252 mmol) en IPA (5,0 mL) a temperatura ambiente se le añadió $Pd(OH)_2$/C (71 mg). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 40 °C en una atmósfera de H_2, se filtró y la torta de filtración se lavó con 10:1 vol. de $CHCl_3$:IPA (2 x 30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-19,19-difluoro-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-5-metil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (238 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{56}H_{73}F_2N_9O_9$: 1054,5; experimental 1055,0.

Paso 14. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-19,19-difluoro-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-5-metil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (238 mg, bruto) en IPA (4,0 mL) a 0 °C se le añadió CH_3CO_2H (40,7 mg, 0,678 mmol), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (118 mg, 0,678 mmol) y $NaBH_3CN$ (43 mg, 0,678 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 °C y luego se neutralizó a pH 7 con $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-19,19-difluoro-6-isopropil-5-metil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-

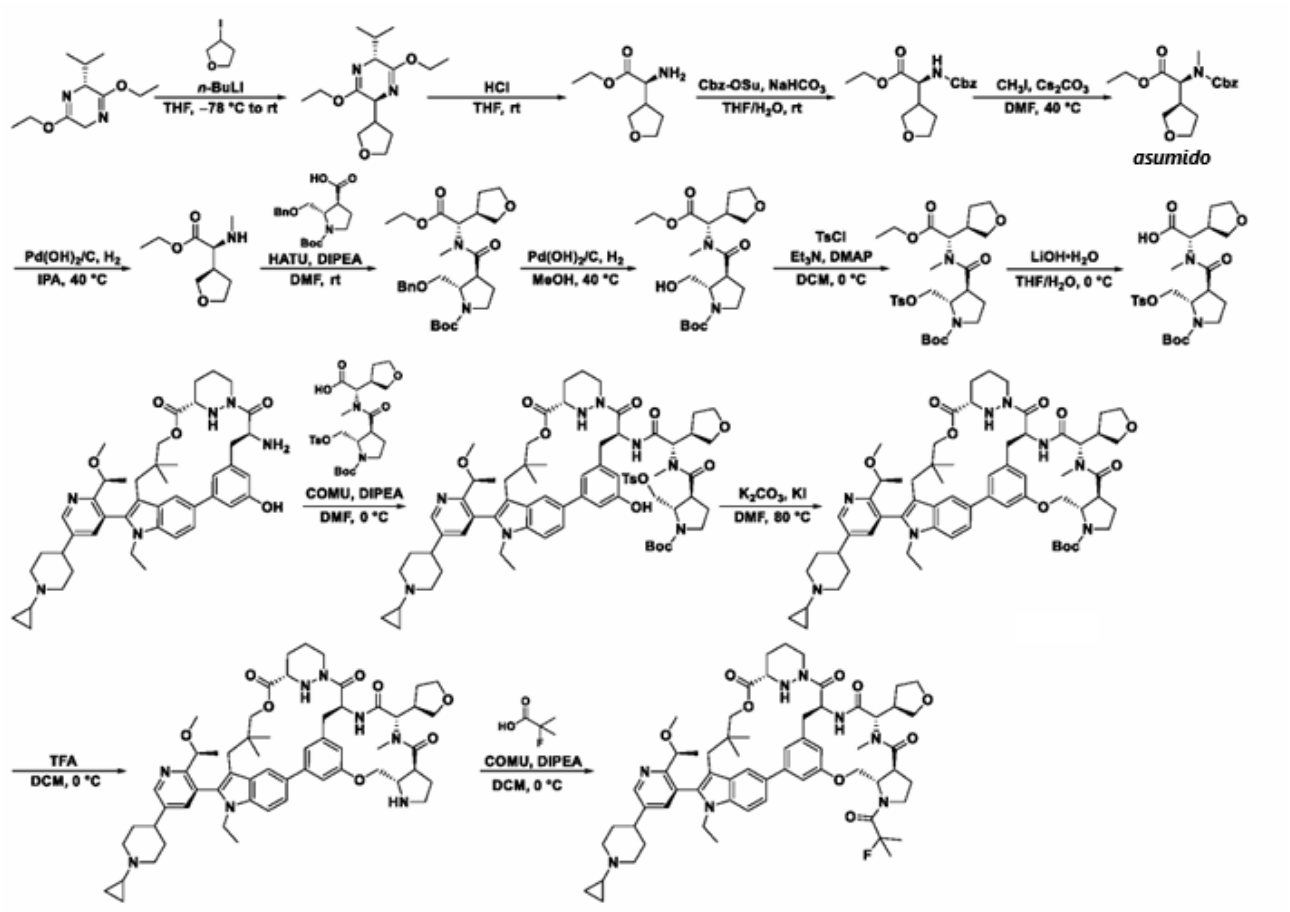
23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (205 mg, bruto) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{59}H_{77}F_2N_9O_9$: 1094,6; experimental 1094,6.

Paso 15. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-19,19-difluoro-6-isopropil-5-metil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (185 mg, bruto) en DCM (3,0 mL) a 0 °C se le añadió TFA (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C, se concentró a presión reducida y el concentrado se neutralizó a pH 7 con $NaHCO_3$ sat. ac. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-19,19-difluoro-6-isopropil-5-metil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (155 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{54}H_{69}F_2N_9O_7$: 994,5; experimental 994,6.

Paso 16. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-19,19-difluoro-6-isopropil-5-metil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (155 mg, bruto) en DCM (3,0 mL) a 0 °C se le añadió DIPEA (202 mg, 1,56 mmol), ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (21,5 mg, 0,203 mmol) y COMU (134 mg, 0,312 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y después se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-19,19-difluoro-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5-metil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (38 mg, rendimiento de 15 % en 4 pasos). LCMS (ESI) *m/z*: [M

+ H] teórica para $C_{58}H_{74}F_3N_9O_8$: 1082,6; experimental 1082,7. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 – 8,40 (m,2H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 5,37 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 5,29 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 4,69 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,94 (dd, J = 12,8, 6,5 Hz, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,22 (s, 4H), 3,05 (s, 2H), 2,97 – 2,90 (m, 2H), 2,88 – 2,76 (m, 3H), 2,67 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,38 (s, 2H), 2,28 – 2,23 (m, 1H), 2,00 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,66 – 1,51 (m, 7H), 1,49 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 1,34 – 1,18 (m, 6H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 – 0,74 (m, 5H), 0,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,47 – 0,40 (m, 2H), 0,34 (d, J = 3,7 Hz, 2H).

Ejemplo A345. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-5,19,19-trimetil-6-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución de (*R*)-3,6-dietoxi-2-isopropil-2,5-dihidropirazina (17,7 g, 83,3 mmol) en THF (120 mL) agitada a –78 °C se le añadió una solución de *n*-BuLi (39,4 mL, 98,5 mmol, 2,5 M en hexanos). La mezcla resultante se agitó durante 2 h y le siguó la adición de

una solución de 3-yodotetrahidrofurano (15 g, 75,9 mmol) en THF (30 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de NH_4Cl sat. ac. (200 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (2*R*,5*S*)-3,6-dietoxi-2-isopropil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-2,5-dihidropirazina (13 g, rendimiento de 64 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{15}H_{26}N_2O_3$: 283,2; experimental 283,3.

Paso 2. A una solución de (2*R*,5*S*)-3,6-dietoxi-2-isopropil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-2,5-dihidropirazina (9,0 g, 31,9 mmol) en THF (50 mL) agitada a 0°C se le añadió HCl ac. 1M (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se basificó a pH = 8 mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (2*S*)-2-amino-2-(tetrahidrofuran-3-il)acetato de etilo (9,0 g, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_8H_{15}NO_3$: 174,1; experimental 174,1.

Paso 3. A una solución de (2*S*)-2-amino-2-(tetrahidrofuran-3-il)acetato de etilo (9,0 g, bruto) y $NaHCO_3$ (13,1 g, 155 mmol) en THF (100 mL) agitada a 0 °C se le añadió H_2O (100 mL) y de (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato de bencilo (19,4 g, 77,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (2*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)acetato de etilo (11,5 g, rendimiento de 72,0%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{16}H_{21}NO_5$: 308,2; experimental 308,2.

Paso 4. A una solución de (2*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)acetato de etilo (11,5 g, 37,4 mmol) y Cs_2CO_3 (61,0 g, 187 mmol) en DMF (200 mL) agitada a 0 °C se le añadió yodometano (21,2 g, 149 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 40 °C y después se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (200 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo una mezcla de dos diastereoisómeros, que se separaron

mediante CFS preparativa, obteniéndose (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-2-((*S*)-tetrahidrofuran-3-il)acetato de etilo de elución más rápida (2,7 g, rendimiento de 22 %, configuración adoptada) y el (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-2-((*S*)-tetrahidrofuran-3-il)acetato de etilo de elución más lenta (2,2 g, rendimiento de 41 %, configuración adoptada). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{17}H_{23}NO_5$: 322,2; experimental 322,1.

Paso 5. A una solución de (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-2-((*S*)-tetrahidrofuran-3-il)acetato de etilo (500 mg, 1,56 mmol) en IPA (10 mL) se le añadió 20 % en peso de $Pd(OH)_2/C$ (437 mg). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 40 °C en una atmósfera de H_2, se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose (*S*)-2-(metilamino)-2-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)acetato de etilo (300 mg, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_9H_{17}NO_3$: 188,1; experimental 188,2.

Paso 6. A una solución de (*S*)-2-(metilamino)-2-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)acetato de etilo (260 mg, 1,39 mmol) y ácido (2*S*,3*S*)-2-((benciloxi)metil)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico (512 mg, 1,53 mmol) en DMF (5,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió DIPEA (1,79 g, 13,9 mmol) y HATU (1,06 g , 2,78 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (2*S*,3*S*)-2-((benciloxi)metil)-3-(((*S*)-2-etoxi-2-oxo-1-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)etil)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, rendimiento de 58 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{27}H_{40}N_2O_7$: 505,3; experimental 505,3.

Paso 7. A una solución de (2*S*,3*S*)-2-((benciloxi)metil)-3-(((*S*)-2-etoxi-2-oxo-1-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)etil)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 0,793 mmol) en MeOH (5,0 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió 20 % en peso de $Pd(OH)_2/C$ (200 mg). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 40 °C en una atmósfera de H_2, se filtró y la torta de filtración se lavó con 10:1 vol. de DCM/MeOH (3 x 20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose (2*S*,3*S*)-3-(((*S*)-2-etoxi-2-oxo-1-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)etil)(metil)carbamoil)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (380 mg, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{20}H_{34}N_2O_7$: 437,2; experimental 437,1.

Paso 8. A una solución de (2*S*,3*S*)-3-(((*S*)-2-etoxi-2-oxo-1-((*R*)-tetrahidrofuran-3-

il)etil)(metil)carbamoil)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (370 mg, bruto) en DCM (4,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió Et_3N (271 mg, 2,68 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (340 mg, 1,79 mmol) y DMAP (10,9 mg, 0,089 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y después se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (2*S*,3*S*)-3-(((*S*)-2-etoxi-2-oxo-1-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)etil)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (340 mg, rendimiento de 78 % en 2 pasos) como un aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{27}H_{40}N_2O_9S$: 569,3; experimental 569,2.

Paso 9. A una solución de (2*S*,3*S*)-3-(((*S*)-2-etoxi-2-oxo-1-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)etil)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (330 mg, 0,580 mmol) en THF (2,0 mL) y H_2O (2,0 mL) agitada a 0 °C se el añadió $LiOH•H_2O$ (27,8 mg, 1,16 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h, se acidificó a pH = 6 mediante la adición de HCl ac. 2 M y se diluyó con H_2O (40 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (*S*)-2-((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metil-2-((tosiloxi)metil)pirrolidina-3-carboxamido)-2-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)acético (318 mg, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{25}H_{36}N_2O_9S$: 563,2; experimental 563,1.

Paso 10. A una solución de (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenociclounDecafano-5,7-diona (300 mg, 0,393 mmol) en DMF (5,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió DIPEA (2,03 g, 15,7 mmol), ácido (*S*)-2-((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metil-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carboxamido)-2-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)acético (319 mg, 0,590 mmol) y COMU (337 mg, 0,786 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y después se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (20 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (2*S*,3*S*)-3-(((1*S*)-2-((((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-

indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)amino)-2-oxo-1-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)etil)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (340 mg, rendimiento de 67 %) como un sólido rojo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{70}H_{92}N_8O_{13}S$: 1285,7; experimental 1285,6.

Paso 11. A una solución de (2*S*,3*S*)-3-(((1*S*)-2-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)amino)-2-oxo-1-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)etil)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (340 mg, 0,264 mmol) en DMF (34 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió K_2CO_3 (366 mg, 2,640 mmol) y KI (43,9 mg, 0,264 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C y después se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (100 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-6-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, rendimiento de 67 %) como un sólido rojo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{63}H_{84}N_8O_{10}$: 1113,6; experimental 1114,2.

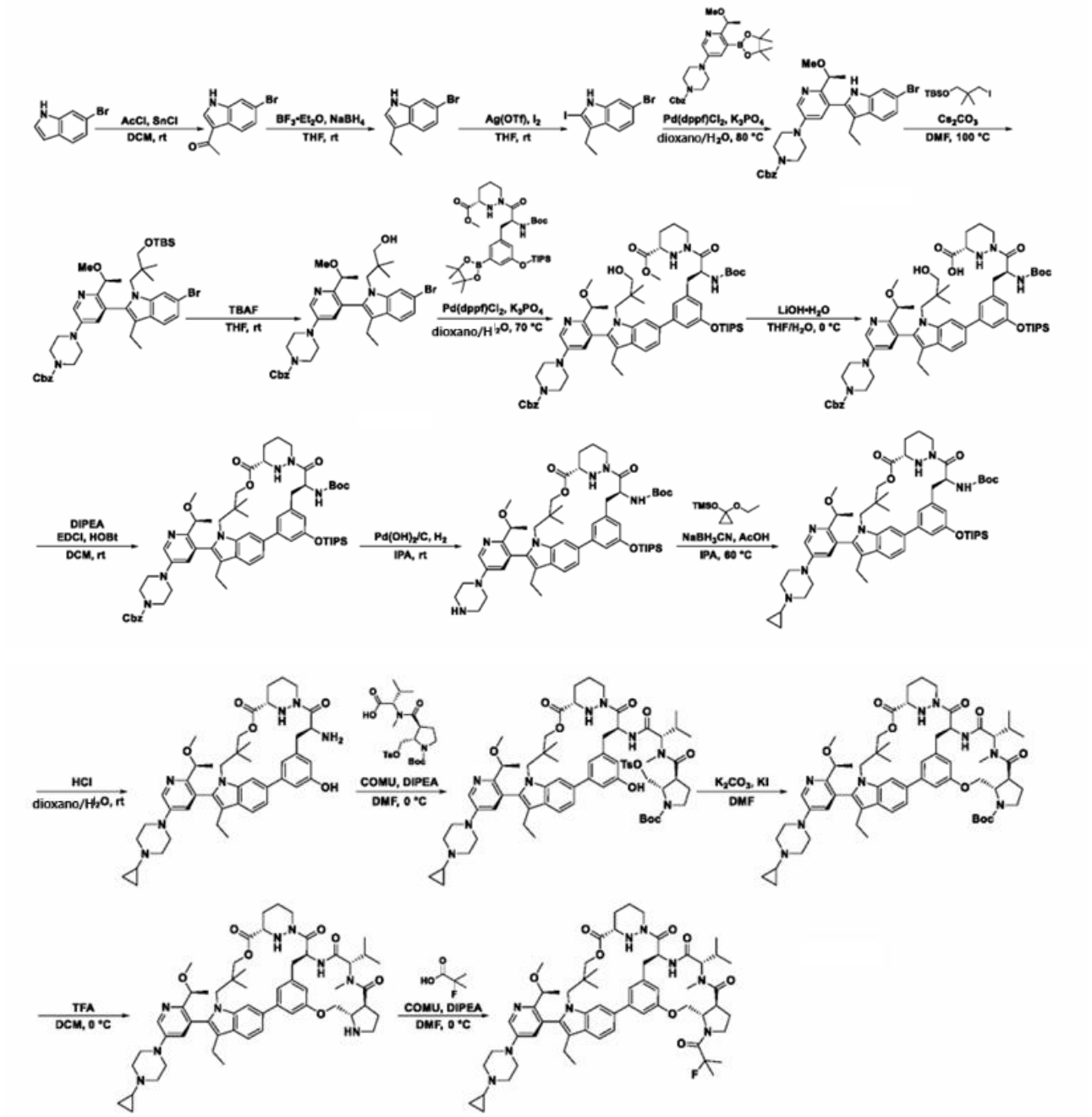
Paso 12. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-6-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (210 mg, 0,189 mmol) en DCM (6,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió TFA (2,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C, se concentró a presión reducida y el concentrado se diluyó con $NaHCO_3$ sat. ac. (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-5,19,19-trimetil-6-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-

4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (170 mg, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{58}H_{76}N_8O_8$: 1013,6; experimental 1013,8.

Paso 13. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-5,19,19-trimetil-6-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (170 mg, bruto) en DCM (3,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió DIPEA (204 mg, 1,58 mmol), ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (21,8 mg, 0,205 mmol) y COMU (87,9 mg, 0,205 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y después se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (80 mL). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-5,19,19-trimetil-6-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (13,6 mg, rendimiento de 6,5 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{62}H_{81}FN_8O_9$: 1101,6; experimental 1101,7; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 1H), 7,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 4,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,05 – 4,92 (m, 1H), 4,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,33 – 4,12 (m, 2H), 4,11 – 3,92 (m, 3H), 3,80 – 3,69 (m, 3H), 3,61 (dd, J = 12,0, 7,6 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,16 (dd, J = 8,9, 6,0 Hz, 1H), 3,08 – 2,99 (m, 4H), 2,99 – 2,86 (m, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,38 – 2,19 (m, 4H), 1,92 – 1,77 (m , 3H), 1,65 (s, 7H), 1,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 1,46 – 1,29 (m, 5H), 1,29 – 1,21 (m, 4H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,92 (s, 2H), 0,66 (s, 2H), 0,61 (s, 2H), 0,45 – 0,38 (m, 4H), 0,31 (s, 2H).

Ejemplo A346. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,33a*S*)-22-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-23-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,19,20,33,33a-dodecahidro-1*H*,12*H*,18*H*-11,15-epimino-24,26-eteno-

9,29-metano-27,31-(meteno)dipirrolo[1,2-*e*:2',3'-*p*][1,14]dioxa[5,19,22,25]tetraazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución de 6-bromo-1*H*-indol (20,0 g, 102 mmol) en DCM (400 mL) a 0 °C se le añadió cloruro de acetilo (16,0 g, 204 mmol) y $SnCl_4$ (39,9 g, 153 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 1-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona (20,0 g, rendimiento de 82 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{10}H_8BrNO$: 238,0;

experimental 238,0.

Paso 2. A una solución de 1-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona (20,0 g, 84,0 mmol) en THF (200 mL) a 0 °C se le añadió $NaBH_4$ (9,53 g, 252,0 mmol) y BF_3•Et_2O (23,9 g, 168 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal (EtOAc/ éter de pet. al 50 %) se obtuvo 6-bromo-3-etil-1*H*-indol (10 g, rendimiento de 53 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] teórica para $C_{10}H_{10}BrN$: 222,0; experimental 222,1.

Paso 3. A una solución de 6-bromo-3-etil-1*H*-indol (10,0 g, 44,6 mmol) y triflato de plata (13,8 g, 53,6 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C se le añadió una solución de yodo (12,5 g, 49,1 mmol) en THF (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 6-bromo-3-etil-2-yodo-1*H*-indol (9,10 g, rendimiento de 58 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] teórica para $C_{10}H_9BrIN$: 347,9; experimental 348,0.

Paso 4. A una solución de 6-bromo-3-etil-2-yodo-1*H*-indol (5,0 g, 14,3 mmol), (*S*)-4-(6-(1-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (7,56 g, 15,7 mmol) y K_3PO_4 (6,06 g, 28,6 mmol) en dioxano (48 mL) y H_2O (6,0 mL) a temperatura ambiente se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (1,05 g, 1,43 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a temperatura ambiente mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (*S*)-4-(5-(6-bromo-3-etil-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (7,0 g, rendimiento de 85 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{30}H_{33}BrN_4O_3$: 577,2; experimental 577,1.

Paso 5. A una solución de (*S*)-4-(5-(6-bromo-3-etil-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (7,0 g, 12,1 mmol) y Cs_2CO_3 (11,9 g, 36,4 mmol) en THF (70 mL) a 0 °C se le añadió (3-yodo-2,2-dimetilpropoxi)dimetilsilano de *tert*-butilo (15,9 g , 48,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 100 °C y luego se sometió a

enfriamiento rápido a temperatura ambiente mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (*S*)-4-(5-(6-bromo-1-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-etil-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (3,0 g, rendimiento de 32 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{41}H_{57}BrN_4O_4Si$: 777,3; experimental 777,4.

Paso 6. A una solución de (*S*)-4-(5-(6-bromo-1-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-etil-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (3,0 g, 3,85 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C se le añadió TBAF (2,16 g, 7,70 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación y separación de atropisómeros mediante cromatografía en columna en fase normal se obtuvo el atropisómero *P* (*S*)-4-(5-(6-bromo-3-etil-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*)-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo deseado (1,2 g, rendimiento de 47 %) y el correspondiente atropisómero *M* no deseado (0,8 g, rendimiento de 38 %). El atropisómero *P* se llevó a la reacción posterior. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{35}H_{43}BrN_4O_4$:663,3; experimental 663,3.

Paso 7. A una solución de (*S*)-4-(5-(6-bromo-3-etil-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*)-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,2 g, 1,81 mmol), (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (1,37 g, 1,99 mmol) y K_3PO_4 (770 mg, 3,62 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (2,0 mL) a temperatura ambiente se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (130 mg, 0,181 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a temperatura ambiente mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-etil-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-6-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (1,3 g, rendimiento de 63 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI)

m/z: [M + H] teórica para $C_{64}H_{91}N_7O_{10}Si$: 1146,7; experimental 1146,8.

Paso 8. A una solución de (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-etil-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-6-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (1,3 g, 1,13 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se le añadió una solución de LiOH•H_2O (238 mg, 5,67 mmol) en H_2O (2,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y después se acidificó a pH = 6 con HCl ac.1M . La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-etil-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-6-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-(*(tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (1,10 g, bruto) que se llevó directamente al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{63}H_{89}N_7O_{10}Si$: 1132,6; experimental 1132,9.

Paso 9. A una solución de ácido (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-etil-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-6-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-(*(tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (1,10 g, bruto), DIPEA (4,39 g, 33,9 mmol) y HOBt (656 mg, 4,86 mmol) en DCM (110 mL) a 0° se añadió EDCI (5,21 g, 27,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O. La fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 4-(5-((6^3*S*,4S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1^3-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(6,1)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (600 mg, rendimiento de 48 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{63}H_{87}N_7O_9Si$: 1114,6; experimental 1114,9.

Paso 10. A una solución de benzil 4-(5-((6^3*S*,4S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1^3-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(6,1)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato (600 mg, 0.538 mmol) en IPA (60 mL) a temperatura ambiente se le añadió $Pd(OH)_2$/C (1,0 g). La mezcla resultante se agitó durante 1 h en una atmósfera de H_2, se filtró y la torta de filtración se lavó con solución 10:1 vol.

DCM/MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose tert-butil ((63S,4S)-13-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1- il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-25-((triisopropilsilil)oxi)-61,6 2,63,64,65,66-hexahidro-11H-8-oxa-1(6,1)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)carbamato (520 mg, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{55}H_{81}N_7O_7Si$: 980,6; experimental 980,8.

Paso 11. A una solución de tert-butil ((6^{3}S,4S)-1^3-etil-1^2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3 -il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-25-((triisopropilsilil)oxi)- 6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H- 8-oxa-1(6,1)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)carbamato (520 mg, bruto), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (462 mg, 2,65 mmol), y se añadió ácido acético (319 mg, 5,30 mmol) en IPA (6,0 mL)$NaBH_3CN$(50 mg, 0,80 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C y luego se neutralizó a temperatura ambiente con $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparativa en fase normal se obtuvo ((6^{3}S,4S)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin- 3-il)-1^3-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-25-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(6,1)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, rendimiento de 36 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{58}H_{85}N_7O_7Si$: 1020,6; experimental 1020,9.

Paso 12. A una solución de tert-butilo ((6^{3}S,4S)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il) -1^3-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-25-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(6,1)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)carbamato (200 mg, 0,196 mmol) en dioxano (2,0 mL) y se añadió H_2O (400 µL) a 0 °C HCl 4 M en dioxano (4,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se basificó a pH = 8 mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-*2*-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^3-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(6,1)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-5,7-diona (140 mg, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{44}H_{57}N_7O_7$:764,5; experimental 764,6.

Paso 13. A una solución de (6^3S,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^3-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(6,1)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-5,7-diona (140 mg, bruto), ácido (2*S*)-2-{1-[(2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-{[(4-metilbencensulfonil)oxi]metil}pirrolidin-3-il]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoico (140 mg, bruto) y DIPEA (947 mg, 7.32 mmol) en DMF (1,4 mL) a 0 °C se le añadió COMU (102 mg, 0.238 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparatoria en fase normal se obtuvo *tert*-butil (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-((((6^3S,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^3-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(6,1)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato (105 mg, rendimiento de 43 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{68}H_{91}N_9O_{12}S$: 1258,7; experimental 1258,7.

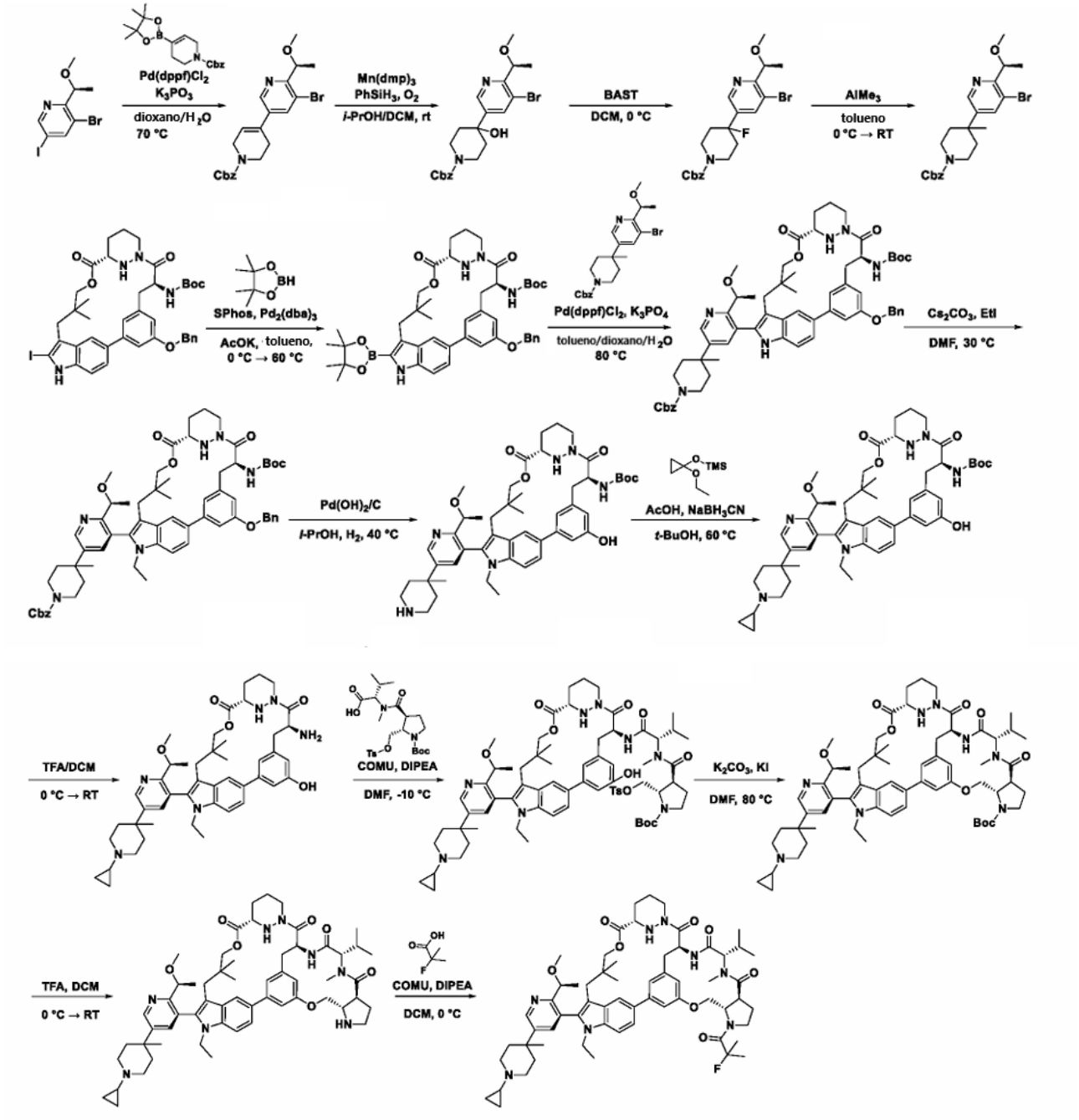
Paso 14. A una solución de *tert*-butil (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-((((6^3S,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^3-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(6,1)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato (105 mg, 0.083 mmol), K_2CO_3 (115 mg, 0.830 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió KI (13.8 mg, 0.083 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a temperatura ambiente mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparativa en fase normal se obtuvo (3aS, 6S, 9S, 15S, 33aS) -22-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)- 1-metoxietil)piridin-3-il)-23-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,19,20,33,33a-octadecahidro-1H,12H,18H-11,15-epimino-24,26-eteno-9,29-metano-27,31-(meteno)dipirrolo[1,2-e:2',3'-p][1,14]dioxa[5,19,22,25]tetraazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (70 mg, rendimiento de 77 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{61}H_{83}N_9O_9$: 1086,6; experimental 1086,9.

Paso 15. A una solución de *tert*-butil (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,33a*S*)-22-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-23-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,19,20,33,33a-octadecahidro-1*H*,12*H*,18*H*-11,15-epimino-24,26-eteno-9,29-metano-27,31-(meteno)dipirrolo[1,2-*e*:2',3'-*p*][1,14]dioxa[5,19,22,25]tetraazaciclotriacontina-1-carboxilato (70 mg, 0.064 mmol) en DCM (1,0 mL) a 0 °C se le añadió TFA (300 µL). La mezcla resultante se agitó durante 1 ha 0 °C y luego se neutralizó con $NaHCO_3$ sat. ac. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (3aS,6S,9S,15S,33aS)-22. -(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-23-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,19,20,33,33a-dodecahidro-1H, 12H, 18H-11,15-epimino-24,26-eteno-9,29-metano -27,31-(meteno)dipirrolo[1,2-e:2',3'-p][1,14]dioxa[5,19,22,25]tetraazaciclotriacontina-4,7,10,16(2H,13H)-tetraona (50 mg, bruto) que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{56}H_{75}N_9O_7$: 986,6; experimental 986,7.

Paso 16. A una solución de (3aS,6S,9S,15S,33aS)-22-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3 -il)-23-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,19,20,33,33a-dodecahidro-1H,12H,18H-11,15-epimino-24,26-eteno-9,29-metano-27,31-(meteno)dipirrolo[1,2-e:2',3'-p][1,14]dioxa[5,19,22,25]tetraazaciclotriacontina-4,7,10,16(2H,13H)-tetraona (40 mg, bruto), COMU (22,6 mg, 0,053 mmol) y DIPEA (209 mg, 1,64 mmol) en DMF (1,0 mL) a 0 °C se le añadió ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (8,6 mg, 0,082 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,33a*S*)-22-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-23-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,19,20,33,33a-dodecahidro-1*H*,12*H*,18*H*-11,15-epimino-24,26-eteno-9,29-metano-27,31-(meteno)dipirrolo[1,2-*e*:2',3'-*p*][1,14]dioxa[5,19,22,25]tetraazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (4,9 mg, rendimiento de 7,1 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{60}H_{80}FN_9O_8$: 1074,6; experimental 1074,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 – 7,55 (m, 3H), 7,40 – 7,18 (m, 3H), 6,84 – 6,15 (m,

2H), 5,73 (br s, 1H) 5,20 – 4,99 (m, 2H), 4,72 – 4,61 (m, 2H), 4,52 – 4,16 (m, 4H), 4,12 – 3,88 (m , 4H), 3,78 – 3,42 (m, 6H), 3,28 – 3,14 (m, 4H), 3,01 – 2,55 (m, 8H), 2,33 – 2,13 (m, 3H), 2,09 – 1,82 (m, 3H), 1,74 – 1,37 (m, 11H), 1,24 (t, J = 8,4 Hz, 3H), 1,13 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 0,98 – 0,33 (m, 16H).

Ejemplo A351. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,*12H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución agitada de (*S*)-3-bromo-5-yodo-2-(1-metoxietil)piridina (17,0 g, 49,7 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxylato de bencilo (18,8 g, 54,7 mmol) en dioxano (255mL) se le añadió K_3PO_4 (21,1 g, 99,4 mmol) en H_2O (51 mL) seguido de $Pd(dppf)Cl_2$ (3,64 g, 4,97 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70°C. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose (S)-5-bromo-6-(1-metoxietil)-3',6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de bencilo (19,9 g, rendimiento 93 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{21}H_{23}BrN_2O_3$: 431,1; experimental 431,0.

Paso 2. En una atmósfera de O_2, a una solución de bencil (S)-5-bromo-6-(1-metoxietil)-3',6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato (18,0 g, 41,7 mmol) en i-PrOH (315 mL) y DCM (45 mL) se añadió tris(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanedionato)manganeso(III) (500 mg, 0,835 mmol) a 0 °C seguido de dimetil(fenil)silano (11,4 g, 83,5 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, después de lo cual la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose bencil (S)-4-(5-bromo-6-(1-metoxietil)piridina. -3-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (11,8 g, rendimiento de 63 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{21}H_{25}BrN_2O_4$:449,1; experimental 449,1.

Paso 3. A una solución de (S)-4-(5-bromo-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo (10 g, 22,3 mmol) en DCM (200 mL) Se agitó a 0°C en una atmósfera de argón y se añadió gota a gota BAST (6,40 g, 28,9 mmol) en DCM (10 mL). Después de agitar durante 1 h a 0 °C, la reacción se sometió a enfriamiento rápido con la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La fase acuosa se extrajo en DCM, se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose bencil (S)-4-(5-bromo-6-(1-metoxietil) piridin-3-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato (7,0 g, rendimiento de 70 %) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{21}H_{24}BrFN_2O_3$:451,1; experimental 451,1.

Paso 4. A una mezcla de (S)-4-(5-bromo-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de bencilo (7,00 g, 15,5 mmol) en tolueno (500 mL) Se agitó a 0°C en una atmósfera de argón y se añadió gota a gota $AlMe_3$ (35 mL, 69,8 mmol, 2 M en tolueno). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min, después de lo cual la reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de agua helada, se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc. Después, el filtrado se concentró a presión

reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice seguido de CFS prep. para producir bencil (S)-4-(5-bromo-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-1-carboxilato (1,2 g, rendimiento de 17 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{22}H_{27}BrN_2O_3$:447,1; experimental 447,1.

Paso 5. A una solución de tert-butilo ((6^{3}S,4S)-2^5-(benciloxi)-1^2-yodo-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-ilo) carbamato (950 mg, 1,20 mmol) en tolueno (10 mL) agitada a 0 °C en una atmósfera de argón, se añadió KOAc (412 mg, 4,20 mmol), SPhos (148 mg, 0,359 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (132 mg, 0,144 mmol) seguido de una solución de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,15 g, 8,99 mmol) en tolueno (10 mL) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de agitar durante la noche, la reacción se enfrió a 0 °C y se sometió a enfriamiento rápido con NH_4Cl sat. ac., se extrajo en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose tert-butilo ((6^{3}S,4S)-2^5-(benciloxi) 10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)- 6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4- il)carbamato (844 mg, rendimiento de 89 %) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{45}H_{57}BN_4O_8$:793,4; experimental 793,4.

Paso 6. A una solución agitada de ((6^{3}S,4S)-2^5-(benciloxi)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^2-(4,4,5,5-tetrametilo -1,3,2-dioxaborolan-2-il)- 6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-indola -6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (850 mg, 1,07 mmol) y (*S*)-4-(5-bromo-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (528 mg, 1,18 mmol) en dioxane (8 mL) y tolueno (8 mL) se le añadió K_3PO_4 (455 mg, 2,14 mmol) en agua (4 mL) seguido de $Pd(dppf)Cl_2$ (78,5 mg, 0,107 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitódurante 2 horas. Luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-2^5-(benciloxi)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-1^2-il)-6-((*S*)-1 - metoxietil)piridin-3-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,15 g, bruto) como un sólido amarillo, que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{61}H_{72}N_6O_9$: 1033,6; experimental 1033,8.

Paso 7. A una solución agitada de 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-2^5-(benciloxi)-4-((*tert*-

butoxicarbonil)amino)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,15 g, bruto) y Cs_2CO_3 (1,81 g, 5,565 mmol) en DMF (15 mL) se añadió gota a gota yodoetano (0,87 g, 5,565 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 30°C. Después de 2 h de agitación, la mezcla se diluyó con H_2O, se extrajo en EtOAc, se lavó con H_2O, se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante CCF preparativa en fase normal, obteniéndose 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-2^5-(benciloxi)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-1^2-yl)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (340 mg, rendimiento de 29 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{63}H_{76}N_6O_9$: 1061,6; experimental 1061,5.

Paso 8. A una solución agitada de 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-2^5-(benciloxi)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-1^2-yl)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-4- metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (440 mg, 0,415 mmol) en i-PrOH (100 mL) se le añadió $Pd(OH)_2$/C (220 mg, 1,57 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40°C y se colocó en una atmósfera de H_2. Después de agitar durante la noche, se filtró la mezcla de reacción, se lavó la torta de filtración con DCM/i-PrOH (10:1 vol.) y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose ((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperidin-4-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-1^2-yl)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (330 mg, bruto), que se utilizó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{48}H_{64}N_6O_7$:837,5; experimental 837,5.

Paso 9. A una solución agitada de tert-butilo ((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperidin-4-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-1^2-yl)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en *tert*-butanol (60 mL) se le añadió $NaBH_3CN$ (49,6 mg, 0,788 mmol), AcOH (237 mg, 3,94 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (344 mg, 1,97 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se basificó a pH 8-9 con $NaHCO_3$ sat. ac., se extrajo en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró

y se concentró a presión reducida, obteniéndose ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(1-ciclopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (130 mg, bruto) como un sólido marrón claro, que se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{51}H_{68}N_6O_7$: 877,5; experimental 877,7.

Paso 10. A una solución de ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(1-ciclopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (130 mg, bruto) en DCM (5 mL) a 0 °C se le añadió gota a gota TFA (1 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Luego la mezcla resultante se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en DCM, se basificó a pH = 8 con $NaHCO_3$ sat. ac., se retroextrajo con DCM, se lavó con H_2O, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(1-ciclopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-5,7-diona (100 mg, bruto) como un sólido marrón claro, que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{46}H_{60}N_6O_5$: 777,5; experimental 777,3.

Paso 11. Una solución de (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(1-ciclopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-5,7-diona (100 mg, bruto), N-((2S,3S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (85,8 mg, 0,168 mmol) y DIPEA (333 mg, 2,58 mmol) en DMF (5 mL) agitada a 0 °C se enfrió a –10 °C y luego se añadió COMU (71,7 mg, 0,168 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después de lo cual la mezcla se calentó a 0 °C, se sometió a enfriamiento rápido con H_2O, se extrajo en DCM, se lavó con H_2O, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, y se purificó mediante CCF preparativa en fase normal, obteniéndose (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(1-ciclopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-i)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg , rendimiento de 61 % en 4 pasos) como un sólido marrón claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{70}H_{94}N_8O_{12}S$: 1271,7; experimental 1272,4.

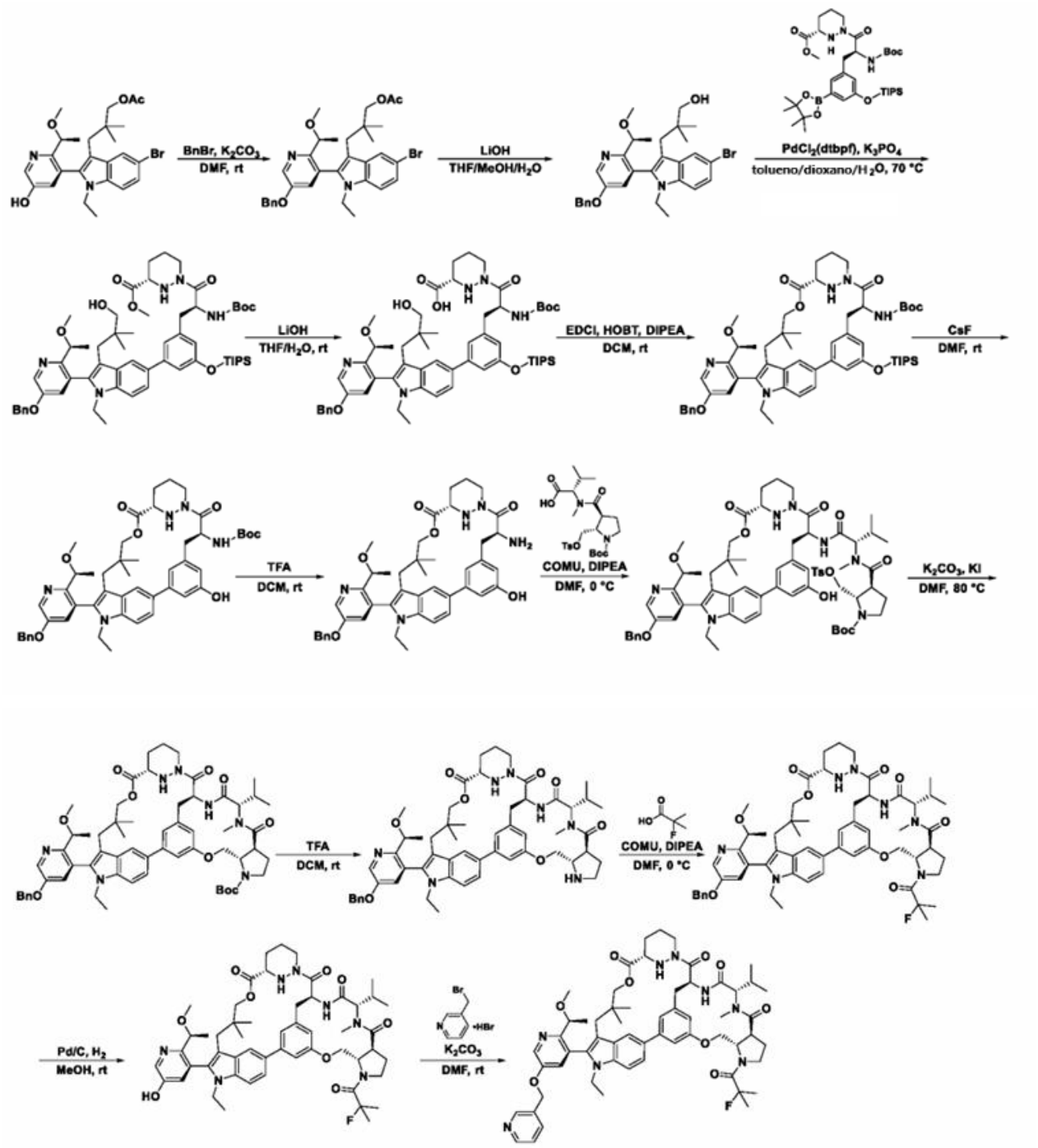
Paso 12. A una solución agitada de (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(1-ciclopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-i)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,079 mmol) y KI (13,1 mg, 0,079 mmol) en DMF (6 mL) se le añadió K_2CO_3 (109 mg, 0,790 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O, se extrajo en EtOAc, se lavó con H_2O, se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante CCF preparativa en fase normal, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-c:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (70 mg, rendimiento de 81 %) como un sólido marrón claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{63}H_{86}N_8O_9$: 1099,7; experimental 1099,4.

Paso 13. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-c:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (70 mg, 0,064 mmol) en DCM (5 mL) agitada a 0 °C se le añadió gota a gota TFA (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, después de lo cual la mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con DCM (10 mL), se basificó a pH = 8 con $NaHCO_3$ sat. ac., se extrajo con DCM, se lavó con H_2O, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (60 mg, bruto) como un sólido marrón claro, que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{58}H_{78}N_8O_7$:999,6; experimental 999,4.

Paso 14. A una suspensión de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-

3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (60 mg, bruto), ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (31,9 mg, 0,300 mmol) y DIPEA (155 mg, 1,20 mmol) en DMF (5 mL) agitada a 0 °C se le añadió COMU (33,4 mg, 0,078 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C con H_2O, se extrajo en DCM, se lavó con H_2O, se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante CCF preparativa en fase normal seguida de cromatografía en columna en fase inversa, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,*12H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (6,0 mg, rendimiento de 9 %) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{62}H_{83}FN_8O_8$: 1087,6; experimental 1087,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (dd, J = 4,7, 2,3 Hz, 1H), 8,22 – 7,64 (m, 2H), 7,62 – 7,08 (m, 4H), 6,83 – 6,11 (m , 2H), 5,49 – 4,93 (m, 2H), 4,68 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,54 – 4,13 (m, 4H), 4,13 – 3,91 (m, 3H), 3,89 – 3,56 (m, 3H), 3,58 – 3,40 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,03 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 2,75 (s, 4H), 2,70 – 2,58 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (dd, J = 12,0, 6,2 Hz, 2H), 2,17 – 1,95 (m, 4H), 1,87 – 1,79 (m, 1H), 1,78 – 1,63 (m, 4H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,57 – 1,51 (m, 3H), 1,49 (s, 2H), 1,45 – 1,37 (m, 4H), 1,30 – 1,19 (m, 6H), 1,06 – 0,90 (m, 3H), 0,85 – 0,77 (m, 5H), 0,67 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,60 (s, 2H), 0,41 (s, 1H), 0,38 (dd, J = 6,5, 2,2 Hz, 2H), 0,26 (q, J = 3,3 Hz, 2H).

Ejemplo A354. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución de acetato de (S)-3-(5-bromo-1-etil-2-(5-hidroxi-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (8,40 g, 16,7 mmol) en DMF (80 mL) a 0 °C se le añadió K_2CO_3 (4,61 g, 33,4 mmol) y bromuro de bencilo (3,14 g, 18,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente y después se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 80 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo acetato de (S)-3-(2-(5-

(benciloxi)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-5-bromo-1-etil-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (8,84 g, rendimiento de 80 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{32}H_{37}BrN_2O_4$: 593,2; experimental 593,3.

Paso 2. A una solución de acetato de (S)-3-(2-(5-(benciloxi)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-5-bromo-1-etil-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (8,74 g, 14,7 mmol) en THF (53 mL) y MeOH (18 mL) a 0 °C se añadió una solución de $LiOH•H_2O$ (1,24 g, 29,5 mmol) en H_2O (18 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El concentrado se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (*S*)-3-(2-(5-(benciloxi)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-5-bromo-1-etil-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (7,69 g, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{30}H_{35}BrN_2O_3$: 551,19; experimental 551,3.

Paso 3. A una solución de (*S*)-3-(2-(5-(benciloxi)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-5-bromo-1-etil-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (7,69 g, bruto) y (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(4,4 ,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (11,5 g, 16,7 mmol) en tolueno (60 mL) se le añadió dioxano (20 mL) y H_2O (20 mL), K_3PO_4 (5,92 g, 27,9 mmol) y $PdCl_2$(dtbpf) (910 mg, 1,39 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C y se concentró a presión reducida. El concentrado se filtró, la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 100 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(benciloxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-ilo)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (18,1 g, bruto) que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{59}H_{83}N_5O_9Si$: 1034,6; experimental 1034,6.

Paso 4. A una solución de (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(benciloxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-ilo)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (18,1 g, bruto) en THF (90 mL) agitada a 0 °C se le añadió una solución de $LiOH•H_2O$ (1,10 g, 26,2 mmol) en H_2O (90 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se acidificó a pH = 6 mediante la adición de HCl ac. 2 M y se concentró a presión reducida. El concentrado se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido

(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(benciloxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (18 g, bruto) que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{58}H_{81}N_5O_9Si$: 1020,6; experimental 1020,7.

Paso 5. A una solución de (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(2-(5-(benciloxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (17,8 g, bruto) y DIPEA (91,2 mL, 523 mmol) en DCM (1,78 L) a 0 °C se le añadió EDCI (66,9 g, 348 mmol) y HOBT (23,6 g, 174 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el concentrado se neutralizó mediante la adición de HCl ac. 2 M. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 400 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(benciloxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (9,80 g, rendimiento de 67 % en 4 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{58}H_{79}N_5O_8Si$: 1002,6; experimental 1002,7.

Paso 6. A una solución de ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(benciloxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (9,70 g, 9,70 mmol) en DMF (90 mL) a 0 °C se añadió CsF (14,7 g, 96,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(benciloxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (7,00 g, rendimiento de 77 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{49}H_{59}N_5O_8$: 846,5; experimental 846,4.

Paso 7. A una solución de ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(benciloxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-

6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (6,90 g, 8,16 mmol) en DCM (54 mL) a 0 °C se le añadió TFA (18 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se basificó a pH = 8 mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (6^3S,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(benciloxi)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-5,7-diona (5,40 g, bruto) que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{44}H_{51}N_5O_6$:746,4; experimental 746,4.

Paso 8. A una solución de (6^3S,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(benciloxi)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-5,7-diona (5,40 g, bruto) y DIPEA (50 mL, 289 mmol) en DMF (50 mL) a 0 °C se le añadió *N*-((2*S*,3*S*)-(tert-butoxicarbonil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (4,82 g, 9,41 mmol) y COMU (4,03 g, 9,41 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y después se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3S,4*S*)-1^2-(5-(benciloxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,26 g, rendimiento de 72 % en 2 pasos) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{68}H_{85}N_7O_{13}S$: 1240,6; experimental 1240,6.

Paso 9. A una solución de (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3S,4*S*)-1^2-(5-(benciloxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,16 g, 5,77 mmol) en DMF (716 mL) a temperatura ambiente se le añadió K_2CO_3 (7,98 g, 57,7 mmol) y KI (958 mg, 5,77 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C y después se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 700 mL) y los extractos orgánicos combinados

se lavaron con salmuera (3 x 500 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (3aS,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(benciloxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,28 g, rendimiento de 81 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI)*m/z*: [M+ NH_4] teórica para $C_{61}H_{77}N_7O_{10}$: 1085,6; experimental 1085,6.

Paso 10. A una solución de (3aS,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(benciloxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (280 mg, 0,262 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se le añadió TFA (2,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el concentrado se basificó a pH = 8 mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (3aS,6S,9S,15S,32aS)-21-(5-(benciloxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5, 19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-c:3',4'-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4, 7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (251 mg, bruto) que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{56}H_{69}N_7O_8$: 968,5; experimental 968,6.

Paso 11. A una solución de (3aS,6S,9S,15S,32aS)-21-(5-(benciloxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5, 19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-c:3',4'-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4, 7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (251 mg, bruto) y DIPEA (450 mL, 2,59 mmol) en DMF (2,0 mL) a 0 °C se le añadió ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (55,0 mg, 0,518 mmol) y COMU (166 mg, 0,389 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O fría. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x

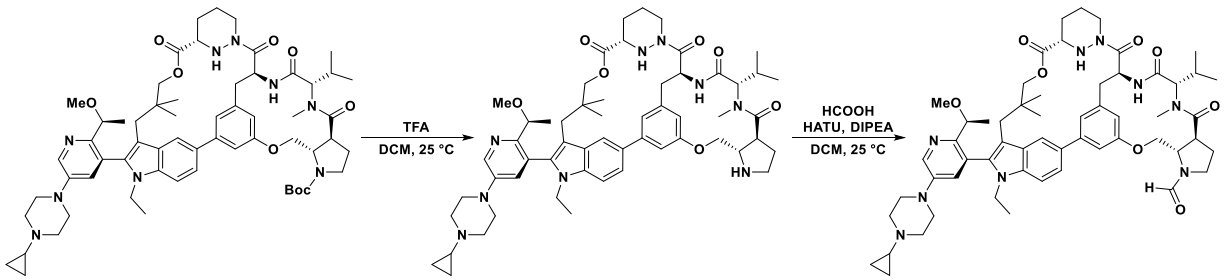
10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(benciloxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (240 mg, rendimiento de 87 % en 2 pasos) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*:[M + H] teórica para $C_{60}H_{74}FN_7O_9$: 1056,6; experimental 1056,5.

Paso 12. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(benciloxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (145 mg, 0,137 mmol) en MeOH (3,0 mL) se le añadió Pd/C (150 mg). La mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-21-(5-hidroxi-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (124 mg, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{53}H_{68}FN_7O_9$: 966,5; experimental 966,6.

Paso 13. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-21-(5-hidroxi-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (60 mg, bruto) y K_2CO_3 (34,3 mg, 0,248 mmol) en DMF (2,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (31,4 mg, 0,124 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-

3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (9,2 mg, rendimiento de 13 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{59}H_{73}FN_8O_9$: 1057,6; experimental 1057,5; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,57 – 8,53 (m, 2H), 8,06 – 7,97 (m, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 1H), 7,79 – 7,51 (m, 2H), 7,51 – 7,39 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,28 – 7,10 (m, 1H), 6,89 – 6,52 (m, 1H), 5,51 – 4,91 (m, 3H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,54 – 3,93 (m, 7H), 3,92 – 3,51 (m, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,10 (s, 2H), 3,01 – 2,71 (m, 3H), 2,70 (s, 1H), 2,69 – 2,53 (m, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,32 – 1,95 (m, 3H), 1,91 – 1,81 (m, 1H), 1,79 – 1,51 (m, 7H), 1,49 – 1,41 (m, 2H), 1,41 – 1,31 (m, 3H), 1,30 – 1,16 (m, 2H), 1,00 – 0,84 (m, 4H), 0,79 (m, 3H), 0,69 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,50 (s, 2H), 0,37 (s, 1H).

Ejemplo A355. Síntesis de (9*S*,13*S*,16*S*,19*S*,25*S*)-32-[5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-[(1*S*)-1-metoxietil]-3-piridil]-33-etil-16-isopropil-15,29,29-trimetil-14,17,20,26-tetraoxo-7,27-dioxa-10,15,18,21,33,39-hexazaheptaciclo[29.5.2.1^{2,6}.1^{4,19}.1^{21,25}.0^{9,13}.0^{34,38}]hentetraconta-1(37),2(41),3,5,31,34(38),35-heptaen-10-carbaldehído

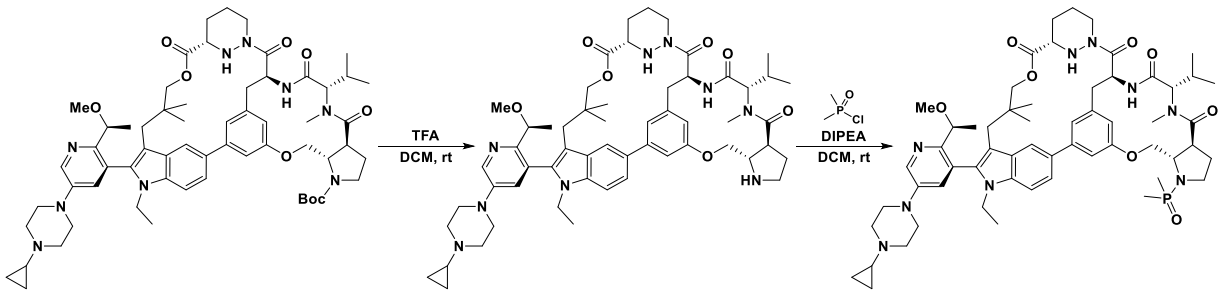


Paso 1. Una mezcla de (9*S*,13*S*,16*S*,19*S*,25*S*)-32-[5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-[(1*S*)-1-metoxietil]-3-piridil]-33-etil-16-isopropil-15,29,29-trimetil-14,17,20,26-tetraoxo-7,27-dioxa-10,15,18,21,33,39-hexazaheptaciclo[29.5.2.1^{2,6}.1^{4,19}.1^{21,25}.0^{9,13}.0^{34,38}]hentetraconta-1(37),2(41),3,5,31,34(38),35-heptaen-10-carboxilato de *tert*-butilo (50,0 mg, 0,0460 mmol) en DCM (0,5 mL) y TFA (0,25 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. Luego se trató la mezcla con $NaHCO_3$ sat. ac. (3 mL), se extrajo con DCM (3 x 1 mL), se lavó con salmuera (1 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida, obteniéndose (9S, 13S, 16S, 19S,25S)-32-[5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-[(1S)-1-metoxietil]-3-piridil]-33-etil-16-isopropil-15,29 ,29-trimetil-7,27-dioxa-10,15,18,21,33,39-hexazaheptaciclo[29.5.2.1^{2,6}.1^{4,19}.1^{21,25}.0^{9,13}.0^{34,38}]hentetraconta-1(37),2(41),3,5,31,34(38),35-heptaeno-14,17,20,26-tetrona (40 mg, bruto) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{56}H_{75}N_9O_7$: 986,6; experimental 986,8.

Paso 2. A una mezcla agitada de (9*S*,13*S*,16*S*,19*S*,25*S*)-32-[5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-

2-[(1*S*)-1-metoxietil]-3-piridil]-33-etil-16-isopropil-15,29,29-trimetil-7,27-dioxa-10,15,18,21,33,39-hexazaheptaciclo[29.5.2.$1^{2,6}$.$1^{4,19}$.$1^{21,25}$.$0^{9,13}$.$0^{34,38}$]hentetraconta-1(37),2(41),3,5,31,34(38),35-heptaeno-14,17,20,26-tetrona (15 mg, bruto) en DCM (0,8 mL) se le añadió ácido fórmico (1,5 mg, 0,030 mmol), HATU (6,94 mg, 0,0183 mmol) y DIPEA (5,90 mg, 0,0456 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h y luego se conecntró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa, obteniéndose (9*S*,13*S*,16*S*,19*S*,25*S*)-32-[5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-[(1*S*)-1-metoxietil]-3-piridil]-33-etil-16-isopropil-15,29,29-trimetil-14,17,20,26-tetraoxo-7,27-dioxa-10,15,18,21,33,39-hexazaheptaciclo[29.5.2.$1^{2,6}$.$1^{4,19}$.$1^{21,25}$.$0^{9,13}$.$0^{34,38}$]hentetraconta-1(37),2(41),3,5,31,34(38),35-heptaen-10-carbaldehído (2,0 mg, rendimiento de 11 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{57}H_{75}N_9O_8$: 1014,6; experimental 1014,7. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8,49 – 8,43 (m, 1H), 8,40 – 8,32 (m, 1H), 8,31 – 8,10 (m, 1H), 8,04 – 7,93 (m, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,62 – 7,48 (m, 2H), 7,47 – 7,33 (m, 2H), 7,28 – 7,09 (m, 3H), 6,82 – 6,59 (m, 2H), 6,20 – 6,06 (m, 1H), 5,38 – 5,11 (m, 2H), 4,83 – 4,67 (m, 1H), 4,57 – 4,42 (m, 2H), 4,34 – 4,19 (m, 4H), 4,17 – 4,00 (m, 5H), 3,71 – 3,63 (m, 3H), 3,23 (d, J = 8,4 Hz, 6H), 3,12 (s, 3H), 3,07 – 3,01 (m, 2H), 1,03 – 0,93 (m, 5H), 0,89 – 0,78 (m, 8H), 0,75 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 0,57 (s, 1H), 0,37 – 0,29 (m, 2H).

Ejemplo A361 Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(dimetilfosforil)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



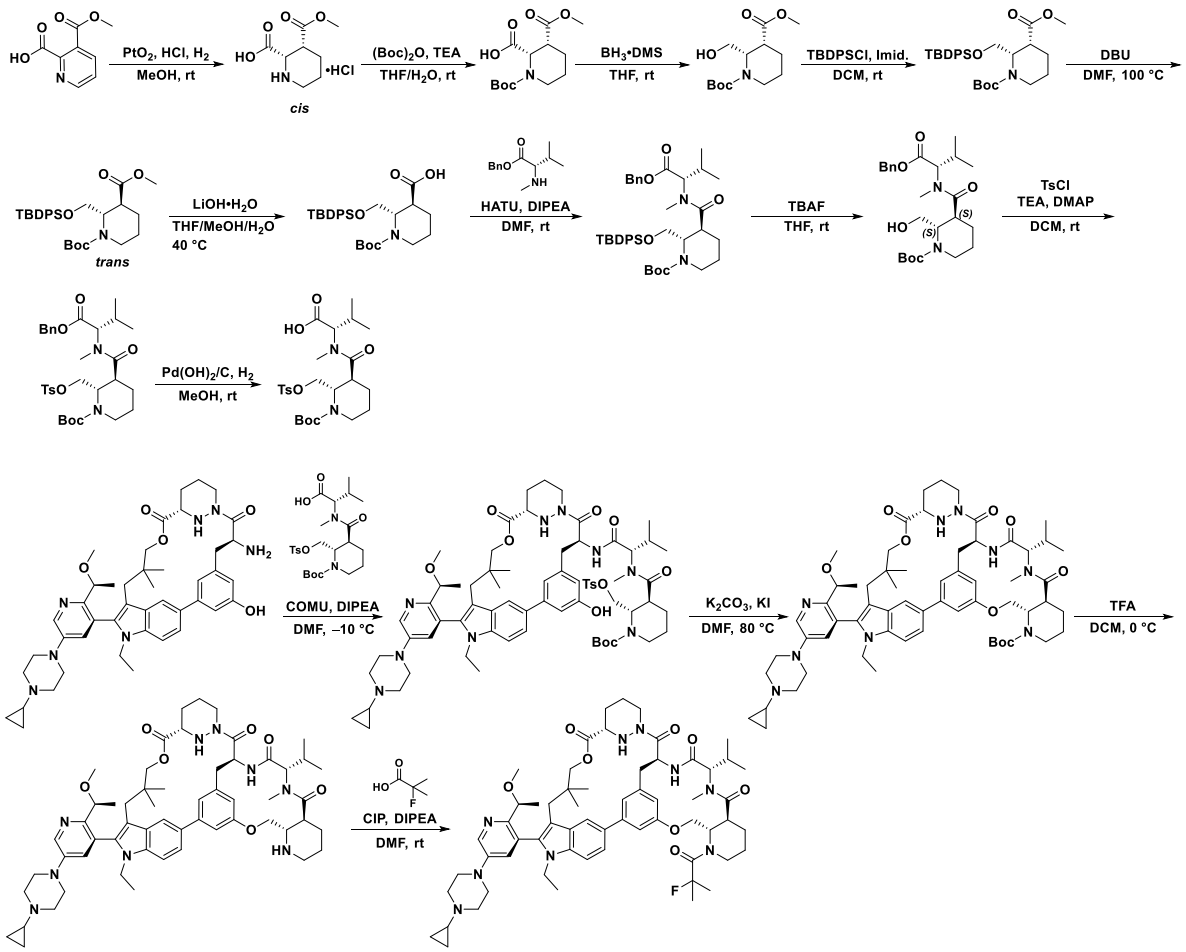
Paso 1. A una solución agitada de *tert*-butil (9*S*,13*S*,16*S*,19*S*,25*S*)-32-[5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-[(1*S*)-1-metoxietil]-3-piridil]-33-etil-16-isopropil-15,29,29-trimetil-14,17,20,26-tetraoxo-7,27-dioxa-10,15,18,21,33,39-hexazaheptaciclo[29.5.2.$1^{2,6}$.$1^{4,19}$.$1^{21,25}$.$0^{9,13}$.$0^{34,38}$]hentetraconta-1(37),2(41),3,5,31,34(38),35-heptaen-10-carboxilato (50 mg, 46.0 µmol) en DCM (0.67 mL)

se le añadió TFA (0.33 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y luego se vertió enH2O(1,0 mL). La mezcla resultante se neutralizó a pH 9 con solución $NaHCO_3$ sat. ac., se extrajo con DCM (3 x mL), se lavó con salmuera (2,0 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (9*S*,13*S*,16*S*,19*S*,25*S*)-32-[5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-[(1*S*)-1-metoxietil]-3-piridil]-33-etil-16-isopropil-15,29,29-trimetil-7,27-dioxa-10,15,18,21,33,39-hexazaheptaciclo[29.5.2.$1^{2,6}$.$1^{4,19}$.$1^{21,25}$.$0^{9,13}$.$0^{34,38}$]hentetraconta-1(37),2(41),3,5,31,34(38),35-heptaen-14,17,20,26-tetrona (50 mg, bruto) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{56}H_{75}N_9O_7$: 986,6; experimental 986,7.

Paso 2. A una solución agitada (9*S*,13*S*,16*S*,19*S*,25*S*)-32-[5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-[(1S)-1-metoxietil]-3-piridil]-33-etil-16-isopropil-15,29,29-trimetil-7,27-dioxa-10,15,18,21,33,39-hexazaheptaciclo[29.5.2.$1^{2,6}$.$1^{4,19}$.$1^{21,25}$.$0^{9,13}$.$0^{34,38}$]hentetraconta-1(37),2(41),3,5,31,34(38),35-heptaeno-14,17,20,26-tetrona (50 mg, bruto) en DCM (1 mL) se le añadió DIPEA (26,2 mg, 203 µmol) y cloruro dimetilfosfínico (8,55 mg, 76,1 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla resultante se trató con $NaHCO_3$ sat. ac. (1 mL), se extrajo con DCM (3 x 1 mL), se lavó con salmuera (1 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(dimetilfosforil)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (6,0 mg, rendimiento de 12% en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{58}H_{80}N_9O_8P$: 1062,6; experimental 1062,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 – 8,42 (d, J = 2,6 Hz, 1H) 7,93 – 8,29 (m, 1H) 7,76 – 7,65 (m, 1H) 7,59 – 7,52 (m, 1H) 7,50 – 7,30 (m, 2H) 7,25 – 7,13 (m, 2H) 6,71 – 6,59 (m, 1H) 6,12 (s, 1H) 5,27 – 5,14 (m, 1H) 4,82 – 4,73 (m, 1H) 4,45 – 4,42 (d, J = 11,3 Hz, 1H) 4,32 – 4,18 (m, 3H) 4,16 – 4,01 (m, 3H) 3,94 – 3,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 3,75 – 3,62 (m, 2H) 3,59 – 3,43 (m, 2H) 3,28 – 3,15 (m, 6H) 3,15 – 3,04 (m, 3H) 2,94 – 2,76 (m, 3H) 2,72 (s, 1H) 2,69 – 2,57 (m, 6H) 2,32 – 2,17 (m, 1H) 2,15 – 1,98 (m, 3H) 1,85 – 1,82 (d, J = 11,8 Hz, 1H) 1,77 – 1,62 (m, 3H) 1,47 – 1,32 (m, 8H) 1,31 – 1,23 (m, 2H) 1,09 – 0,65 (m , 12H) 0,56 – 0,41 (m, 5H) 0,34 – 0,33 (d, J = 2,4 Hz, 2H).

Ejemplo A362. Síntesis de (4a*S*,7*S*,10*S*,16*S*,33a*S*)-22-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-23-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-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[2,3-*c*]pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-5,8,11,17(1*H*,14*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución de ácido 3-(metoxicarbonil)picolínico (14,7 g, 81,1 mmol) en MeOH (135 mL) y solución acuosa 1 M. Se añadió HCl (15 mL)y PtO_2 (9,2 g, 40,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2, se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 150 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose clorhidrato de ácido cis-3-(metoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (20,4 g, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_8H_{13}NO_4$:188,1; experimental 188,1.

Paso 2. A una solución de clorhidrato de ácido cis-3-(metoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (20,4 g, bruto) en THF (100 mL) y H_2O (100 mL) agitada a 0°C se le añadió Et_3N (110 g, 1089 mmol) y $(Boc)_2O$ (119 g, 545 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con H_2O (20 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-3-(metoxicarbonil)piperidin-2-

carboxílico (8,6 g, rendimiento de 37 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [2M+ Na] teórica para $C_{13}H_{21}NO_6$:597,3; experimental 597,3.

Paso 3. A una solución de ácido cis-1-(tert-butoxicarbonil)-3-(metoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (8,8 g, 30,6 mmol) en THF (10 mL) a –78 °C se le añadió BH_3●DMS (4,6 mL, 45,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a –78 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de MeOH (50 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para producir 2-(hidroximetil)piperidin-1,3-dicarboxilato de cis-1-(tert-butil)3-metilo (8,0 g, bruto). el cual se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{13}H_{23}NO_5$:274,2; experimental 274,3.

Paso 4. A una solución de 2-(hidroximetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de cis-1-(tert-butilo)3-metilo (8,0 g, bruto) en DCM (110 mL) a 0°C se le añadió imidazol (5,83 g , 85,8 mmol) y TBDPSCl (14,1 g, 51,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 150 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo 2-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)piperidin-1,3-dicarboxilato decis-1-(tert-butil)3- metilo (11,6 g, rendimiento de 74 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{29}H_{41}NO_5Si$:512,3; experimental 512,3.

Paso 5. A una solución de 2-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)piperidina-1,3-dicarboxilato de cis-1-(tert-butilo)3-metilo (10,6 g, 20,7 mmol) en DMF (100 mL) se le añadió se añadió DBU (15,8 g, 103 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (20 mL). La mezcla acuosa se extrajo con pet. ether (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo trans-1-(tert-butil)-3-metil-2-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)piperidin-1,3-dicarboxilato (5,65 g, rendimiento de 52 %) como un aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*:[M+ NH_4] teórica para $C_{29}H_{41}NO_5Si$:529,3; experimental 529,4.

Paso 6. A una solución de trans-1-(tert-butil)-3-metil-2-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)piperidina-1,3-dicarboxilato (5,65 g, 11,0 mmol) en THF (20 mL) y MeOH (20 mL) agitados a 0 °C, se añadió una solución de $LiOH·H_2O$(927 mg, 22,0 mmol) enH_2O(20 mL). La mezcla resultante se agitó durante 8 h a 40 °C y luego se acidificó a pH

= 6 mediante la adición de HCl ac. 1M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose el producto deseado (5,1 g, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ Na] teórica para $C_{25}H_{39}NO_5Si$:520,2; experimental 520,1.

Paso 7. A una solución de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-2-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)piperidin-3-carboxílico (5,1 g, bruto) en DMF (50 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (6,62 g, 51,2 mmol), metil-L-valinato de bencilo (2,72 g, 12,3 mmol) y una solución de HATU (7,79 g, 20,5 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 8 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 80 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo trans-tert-butil 3-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato (4,72 g, rendimiento de 61 % en 2 pasos) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{41}H_{56}N_2O_6Si$:701,4; experimental 701,2.

Paso 8. A una solución de trans-tert-butil 3-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-(((tert-butildifenilsililo) Se añadió oxi)metil)piperidin-1-carboxilato (4,7 g, 6,71 mmol) en THF (60 mL) a 0 °C a una solución de TBAF (13,4 mL, 13,4 mmol, 1 M en THF). La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (30 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo una mezcla de 2 diastereoisómeros, que fueron separados mediante CFS preparativa. Con la recolección del diastereoisómero eluido anterior se obtuvo (2S,3S)-3-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,32 g, rendimiento de 43 %, configuración adoptada) como un aceite transparente y con la recolección del diastereoisómero eluido posterior se obtuvo (2R,3R)-3-(((S) -1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato (1,29 g, rendimiento de 42 %, configuración adoptada) como un aceite transparente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{25}H_{38}N_2O_6$:463,3; experimental 463,3.

Paso 9. A una solución de tert-butil (2S,3S)-3-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-

il)(metil)carbamoil)-2-(Se añadió hidroximetil)piperidin-1-carboxilato (1,35 g, 2,92 mmol) en DCM (14 mL) Et_3N (1,18 g, 11,7 mmol), DMAP (71,3 mg, 0,584 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (1,11 g, 5,84 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (50 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo tert-butil (2S,3S)-3-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2. -((tosiloxi)metil)piperidin-1-carboxilato (1,6 g, rendimiento de 89 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{32}H_{44}N_2O_8S$:617,3; experimental 617,3.

Paso 10. A una solución de tert-butil (2S,3S)-3-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-(Se añadió (tosiloxi)metil)piperidin-1-carboxilato (1,58 g, 2,56 mmol) en MeOH (16 mL) $Pd(OH)_2/C$ (1,58 g). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2, se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (5 x 30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose N-((2S,3S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-((tosiloxi)metil)piperidin-3-carbonil)-N-metil-L-valina. (1,2 g, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{25}H_{38}N_2O_8S$:549,2; experimental 549,2.

Paso 11. A una solución de (6^3S,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-5,7-diona (700 mg, 0.916 mmol) en DMF (7,0 mL) a –10 °C se le añadió DIPEA (4.75 g, 36,6 mmol), *N*-((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-((tosiloxi)metil)piperidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valine (627 mg, bruto) y COMU (471 mg, 1.10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a –10 °C, se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (30 mL) y se acidificó a pH = 7 mediante la adición de solución acuosa 1 M. HCl. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo tert-butil (2S, 3S) -3-(((2S) -1-(((6^{3}S, 4S) -1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin- 1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenocicloundecafano- 4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)piperidin-1-carboxilato (900 mg, rendimiento de 62 %) como un sólido rojo . LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{69}H_{93}N_9O_{12}S$:1272,7; experimental 1272,5.

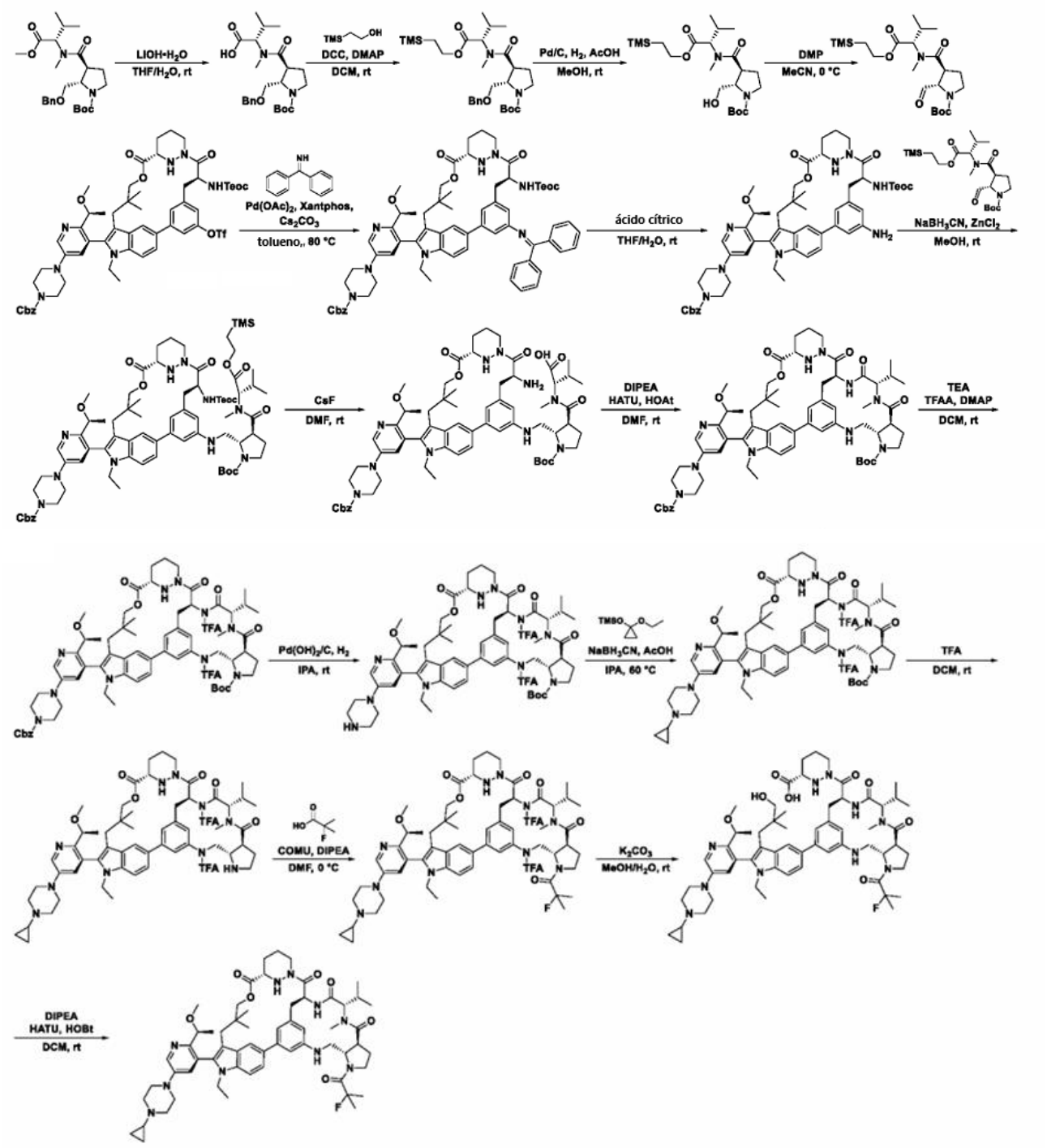
Paso 12. A una solución de *tert*-butil (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)piperidin-1-carboxilato (890 mg, 0.699 mmol) en DMF (90 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió K_2CO_3 (967 mg, 6.99 mmol) y KI (116.09 mg, 0.699 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 80 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (200 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 400 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (4aS, 7S, 10S, 16S, 33aS)-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-3,4,4a,5,6,7,8,9 ,10,11,14,15,16,17,19,20,21,23,33,33a-icosahidro-13H-12,16-epimino-24,26-eteno-10,29-metano-27, 31-(meteno)pirido[2,3-c]pirrolo[3,4-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (240 mg, rendimiento de 31 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{62}H_{85}N_9O_9$:1100,7; experimental 1100,8.

Paso 13. A una solución de tert-butilo (4aS, 7S, 10S, 16S, 33aS) -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-3,4,4a,5,6,7,8,9,10 ,11,14,15,16,17,19,20,21,23,33,33a-icosahidro-13H-12,16-epimino-24,26-eteno-10,29-metano-27,31- (meteno)pirido[2,3-c]pirrolo[3,4-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1(2H)-carboxilato (235 mg, 0,214 mmol) en DCM (5,0 mL) agitada a 0 °C se añadió TFA (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C, se concentró a presión reducida y el concentrado se basificó a pH = 8 mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (4aS, 7S, 10S, 16S, 33aS)-22-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-23-etil-7-isopropil-6,20,20-trimetilo -2,3,4,4a,6,7,9,10,15,16,19,20,21,23,33,33a-hexadecahidro-13H-12,16-epimino-24,26-eteno- 10,29-metano-27,31-(meteno)pirido[2,3-c]pirrolo[3,4-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-5,8,11, 17(1H,14H)-tetraona (210 mg, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{57}H_{77}N_9O_7$:1000,6; experimental 1000,7.

Paso 14. A una solución de (4a*S*,7*S*,10*S*,16*S*,33a*S*)-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[2,3-c]pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-5,8,11,17(1*H*,14*H*)-tetraona (210 mg, bruto) en DMF (3,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió DIPEA (284 mg, 2,20 mmol), ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (35,0 mg, 0,330 mmol) y CIP (79,7 mg, 0,286 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 40 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (4a*S*,7*S*,10*S*,16*S*,33a*S*)-22-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-23-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-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[2,3-*c*]pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-5,8,11,17(1*H*,14*H*)-tetraona (68,1 mg, rendimiento de 29 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{61}H_{82}FN_9O_8$: 1088,6; experimental 1088,6; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (br s,2H), 7,93 (s, 1H), 7,71 – 7,45 (m, 2H), 7,41 – 6,99 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 5,36 – 5,20 (m, 1H), 5,05 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,41 – 3,99 (m, 9H), 3,86 – 3,57 (m, 5H), 3,30 – 2,95 (m, 11H), 2,78 – 2,60 (m, 5H), 2,34 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 2,11 (br s , 3H), 1,83 (br s, 4H), 1,62 – 1,42 (m, 8H), 1,40 – 1,17 (m, 4H), 1,06 – 0,54 (m, 12H), 0,52 – 0,29 (m, 6H).

Ejemplo A363. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-2,3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,31,32,32a-hexadecahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*o*:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontina-4,7,10,16(1*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución de *tert*-butil (2*S*,3*S*)-2-((benciloxi)metil)-3-(((*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (2.43 g, 5.25 mmol) en THF (12 mL) y H_2O (12 mL) a 0 °C se le añadió LiOH•H_2O (441 mg, 10,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. HCl. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose *N*-((2*S*,3*S*)-2-((benciloxi)metil)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (2,5 g, bruto) que se llevó a la siguiente

reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H- Boc] teórica para $C_{24}H_{36}N_2O_6$: 349,3; experimental 349,2.

Paso 2. A una solución de *N*-((2*S*,3*S*)-2-((benciloxi)metil)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (1,95 g, 4,34 mmol) y 2-(trimetilsilil)etan-1-ol (1,03 g, 8,69 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C se le añadió DMAP (530 mg, 4,35 mmol) y DCC (2,69 mmol). g, 13,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo tert-butil (2S,3S)-2-((benciloxi)metil)-3-(metil((S)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsililo)etoxi)butan-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (1,9 g, rendimiento de 79 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI)*m/z*: [M+Na] teórica para $C_{29}H_{48}N_2O_6Si$:571,3; experimental 571,2.

Paso 3. A una solución de *tert*-butil (2*S*,3*S*)-2-((benciloxi)metil)-3-(metil((*S*)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (2,0 g, 3,6 mmol) en MeOH (18 mL) y ácido acético (2,0 mL) a temperatura ambiente se le añadió Pd/C (2,0 g). La mezcla resultante se agitó durante la noche en una atmósfera de H_2, se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 30 mL). El filtrado resultante se concentró a presión reducida, obteniéndose tert-butil (2S,3S)-2-(hidroximetil)-3-(metil((S)-3-metil-1-oxo-1-(2 -(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (1,5 g, bruto), que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI)*m/z*: [M+Na] teórica para $C_{22}H_{42}N_2O_6Si$: 481,3; experimental 481,2.

Paso 4. A una solución de tert-butil (2S,3S)-2-(hidroximetil)-3-(metil((S)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan- Se añadió periodinano de Dess-Martin (2,98 g, 7,02 mmol) a 0 °C con 2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (1,4 g, bruto) en MeCN (15 mL). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de $Na_2S_2O_3$ sat. ac. (30 mL). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndoseterc -butil(2S,3S)-2-formilo.-3-(metil((S)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (1,4 g, bruto) que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+Na] teórica para $C_{22}H_{40}N_2O_6Si$: 479,3; experimental 479,2.

Paso 5. A una solución de 4-(5-((6^{3}S,4S)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-

hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenocicloundecafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (2,5 g, bruto) y difenilmetanimina (799 mg, 4,41 mmol) en tolueno (20 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (2,87 g, 8,82 mmol), $Pd(OAc)_2$ (197 mg, 0,882 mmol) y Xantphos (1,02 g, 1,76 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 80 °C y luego se concentró a presión reducida. Con la purificación del residuo mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 4-(5-((6^{3}S,4S)-2^5-((difenilmetilen)amino)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,76 g, 1,51 mmol, rendimiento de 12 % en 3 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{68}H_{80}N_8O_8Si$: 1165,6; experimental 1165,5.

Paso 6. A una solución de 4-(5-((6^{3}S,4S)-2^5-((difenilmetilen)amino)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-1^2-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,76 g, 1,51 mmol) en THF (9,0 mL) a 0 °C se le añadió una solución de ácido cítrico (1,72 g, 8,95 mmol) en H_2O (9 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residue se extrajo con acetato de etil (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación del residuo mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-2^5-amino-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-12-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,22 g, rendimiento de 73 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{55}H_{72}N_8O_8Si$: 1001,5; experimental 1001,6.

Paso 7. A una solución de 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-2^5-amino-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-12-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,10 g, 1,11 mmol) y (2S,3S)-2-formil-3-(metil((*S*)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,01 g, 2,22 mmol) en MeOH (10 mL) a 0 °C se le añadió $ZnCl_2$ (300 mg, 2,22 mmol) y $NaBH_3CN$ (140 mg, 2,22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O, se

filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 4-(5-((6^3*S*,4*S*)-25-((((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(metil((*S*)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)pirrolidin-2-il)metil)amino)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-12-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,4 g, rendimiento de 71 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{77}H_{112}N_{10}O_{13}Si_2$: 1441,8; experimental 1441,9.

Paso 8. A una solución de -((6^3*S*,4*S*)-25-((((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(metil((*S*)-3-metil-1-oxo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)butan-2-il)carbamoil)pirrolidin-2-il)metil)amino)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-12-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,4 g, 0.97 mmol) en DMF (14 mL) a 0 °C se le añadió CsF (1,47 g, 9,68 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose *N*-((2*S*,3*S*)-2-((((6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(4-amino-1^2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-2^5-il)amino)metil)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (1,61 g, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M/2+ H] teórica para $C_{66}H_{88}N_{10}O_{11}$: 599,3; experimental 599,8.

Paso 9. A una solución de *N*-((2*S*,3*S*)-2-((((6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(4-amino-1^2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-2^5-il)amino)metil)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (1,61 g, bruto) y DIPEA (1,74 g, 13,4 mmol) en DMF (161 mL) a 0 °C se le añadió HOAt (275 mg, 2,02 mmol) y HATU (767 mg, 2,02 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-

((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,31,32,32a-icosahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*o*:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontina-1(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, rendimiento de 39 % en 2 pasos) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M/2+ H] teórica para $C_{66}H_{86}N_{10}O_{10}$: 590,3; experimental 590,5.

Paso 10. A una solución de tert-butil (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,31,32,32a-icosahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*o*:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontina-1(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 0,382 mmol) y Et_3N (210 µL, 1,53 mmol) en DCM (4,5 mL) a 0 °C se le añadió TFAA (160 µL, 1,15 mmol) y DMAP (4,66 mg, 0,038 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-8,31-bis(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,3a,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,31,32,32a-icosahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*o*:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontina-1(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, rendimiento de 82 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+NH4] teórica para $C_{70}H_{84}F_6N_{10}O_{12}$: 1388,7; experimental 1388,6.

Paso 11. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-8,31-bis(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,3a,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,31,32,32a-icosahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*o*:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontina-1(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 0,353 mmol) en IPA (4,5 mL) se le añadió 20 % en peso de $Pd(OH)_2/C$ (450 mg). La mezcla resultante se agitó durante la noche en una atmósfera de H_2, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-8,31-bis(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,3a,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,31, 32,32a-icosahidro-12*H*-

11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-o:3',4'-z][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontina-1(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (362 mg, bruto) que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{62}H_{78}F_6N_{10}O_{10}$: 1259,6; experimental 1259,6.

Paso 12. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-8 ,31-bis(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,3a,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,31, 32,32a-icosahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-o:3',4'-z][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontina-1(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (350 mg, bruto) y ácido acético (50 µL, 0,921 mmol) en IPA (3,5 mL) a 0 °C se le añadió (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (160 mg, 0,921 mmol) y $NaBH_3CN$ (58 mg, 0,92 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 60 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ sat. ac. (3 x 20 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-8,31-bis(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,3a,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,31,32,32a-icosahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*o*:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontina-1(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (273 mg, 0,214 mmol rendimiento de 63 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{65}H_{82}F_6N_{10}O_{10}$: 1277,6; experimental 1277,7.

Paso 13. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-8,31-bis(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,3a,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,31,32,32a-icosahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*o*:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontina-1(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (265 mg, 0,224 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se le añadió TFA (2 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente y después se basificó a pH = 8 con $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-8,31-bis(2,2,2-trifluoroacetil)-

2,3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,31,32,32a-hexadecahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*o*:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontina-4,7,10,16(1*H*,13*H*)-tetraona (223 mg, bruto) que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{60}H_{74}F_6N_{10}O_8$: 1177,6; experimental 1177,6.

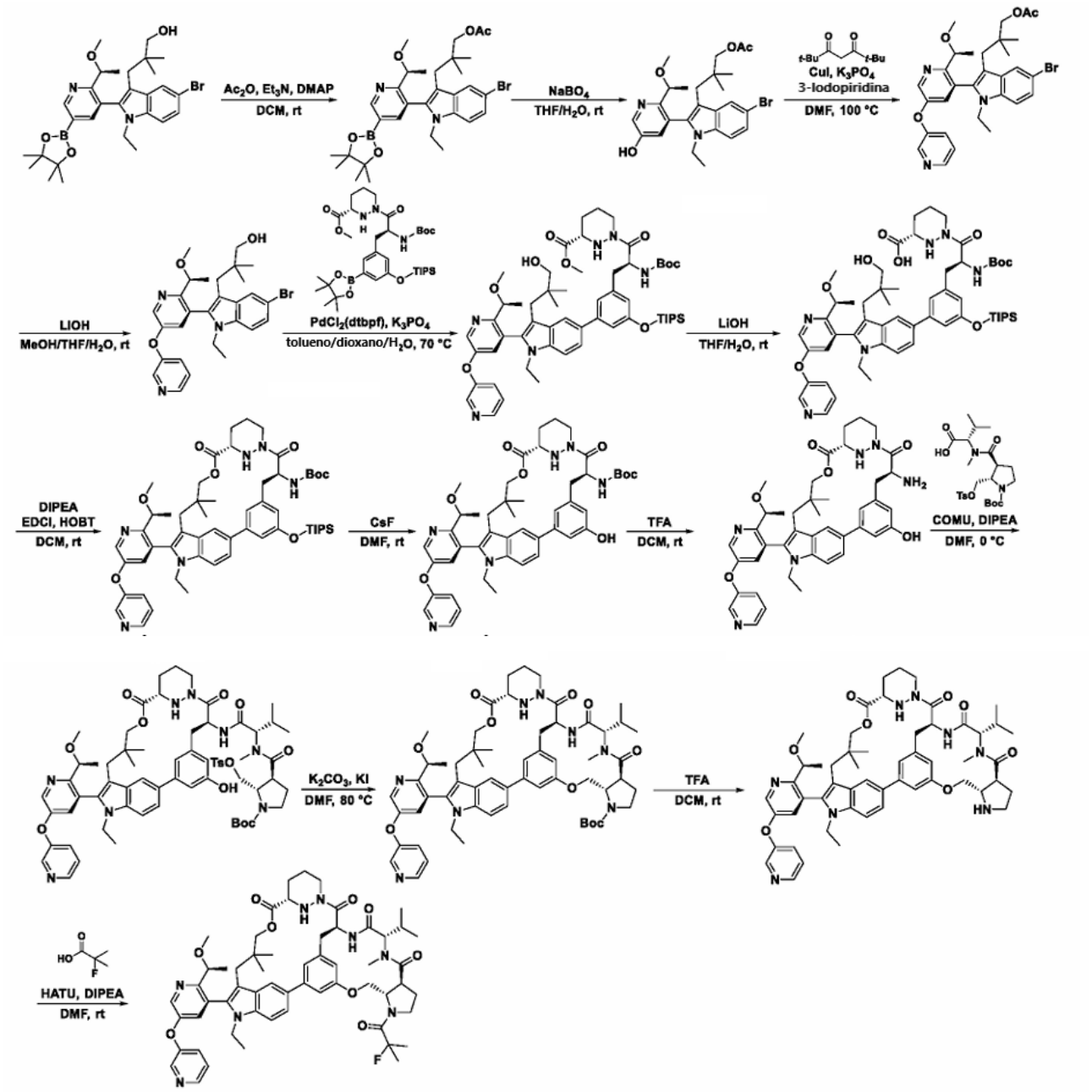
Paso 14. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-8,31-bis(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,31,32,32a-hexadecahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*o*:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontina-4,7,10,16(1*H*,13*H*)-tetraona (220 mg, bruto) y DIPEA (330 µL, 1,87 mmol) en DMF (3,0 mL) a 0 °C se le añadió ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (39,7 mg, 0,374 mmol) y COMU (120 mg, 0,280 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O fría. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparativa en fase normal se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietilo)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-8,31-bis(2,2,2-trifluoroacetil) -2,3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,31,32,32a-hexadecahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno- 9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-o:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontina-4,7,10, 16(1*H*,13*H*)-tetraona (128 mg, rendimiento de 46 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{64}H_{79}F_7N_{10}O_9$: 1265,6; experimental 1265,5.

Paso 15. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietilo)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-8,31-bis(2,2,2-trifluoroacetil) -2,3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,31,32,32a-hexadecahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno- 9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-o:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontina-4,7,10, 16(1*H*,13*H*)-tetraona (120 mg, 0,095 mmol) en MeOH (1,5 mL) a 0 °C se le añadió una solución de K_2CO_3 (52,4 mg, 0,380 mmol) en H_2O (1,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se acidificó a pH = 6 con HCl ac. 1N. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (*S*)-1-((1^2*S*,1^3*S*,6*S*,9*S*)-4^5-(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)-1^1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-3,7,10-triaza-1(2,3)-pirrolidin-4(1,3)-bencenaciclоundecafano-6-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (109 mg, bruto) que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{60}H_{83}FN_{10}O_8$: 1091,7; experimental 1091,8.

Paso 16. A una solución de ácido (*S*)-1-((1^2*S*,1^3*S*,6*S*,9*S*)-4^5-(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)-1^1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-3,7,10-triaza-1(2,3)-pirrolidin-4(1,3)-bencenaciclоundecafano-6-carbonil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (104 mg, bruto) y DIPEA (500 µL, 2,85 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se le añadió EDCI (364 mg, 1,90 mmol) y HOBT (128 mg, 0,950 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se neutralizó con HCl ac. 1M. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-2,3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,31,32,32a-hexadecahidro-12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*o*:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13,18]tetraazaciclotriacontina-4,7,10,16(1*H*,13*H*)-tetraona (16,4 mg, rendimiento de 17 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{60}H_{81}FN_{10}O_7$: 1073,6; experimental 1073,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,74 – 7,53 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,34 – 6,29 (m, 1H), 5,31 – 5,23 (m, 2H), 4,69 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,62 – 4,41 (m, 1H), 4,31 – 4,12 (m, 3H), 4,11 – 4,01 (m, 3H), 3,72 – 3,66 (m, 5H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,95 – 2,89 (m, 2H), 2,82 – 2,63 (m, 7H), 2,40 (s, 3H), 2,29 – 2,20 (m, 2H), 2,07 – 1,96 (m, 3H), 1,87 – 1,82 (m, 1H), 1,77 – 1,47 (m, 10H), 1,42 – 1,31 (m, 4H), 1,33 – 1,19 (m, 1H), 1,00 – 0,47 (m, 20H).

Ejemplo A365. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución de (*S*)-3-(5-bromo-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (30 g, 52,5 mmol) y Et_3N (15,9 g, 157 mmol) en DCM (300 mL) a 0°C se le añadió DMAP (641 mg, 5,25 mmol) y Ac_2O (6,43 g, 63,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El concentrado se diluyó mediante la adición de H_2O (100 mL), se acidificó a pH = 5 mediante la adición de HCl ac. 1M y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose acetato de (*S*)-3-(5-bromo-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (34,5 g, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{31}H_{42}BBrN_2O_5$: 613,3; experimental 613,4.

Paso 2. A una solución de acetato de (*S*)-3-(5-bromo-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (34,4 g, bruto) en THF (300 mL) a 0 °C se le añadió una solución de perborato de sodio (13,8 g, 168 mmol) en H_2O (100 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo acetato de (*S*)-3-(5-bromo-1-etil-2-(5-hidroxi-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (26,8 g, rendimiento de 95 %) como un sólido gris. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{25}H_{31}BrN_2O_4$: 503,2; experimental 503,2.

Paso 3. A una solución de acetato de (*S*)-3-(5-bromo-1-etil-2-(5-hidroxi-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (3,0 g, 5,9 mmol) en DMF (30 mL) se le añadió 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona (439 mg, 2,38 mmol), 3-yodopiridina (1,83 g, 8,93 mmol), CuI (113 mg, 0,596 mmol) y K_3PO_4 (2,53 g, 11,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 100 °C y después se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo acetato de (*S*)-3-(5-bromo-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (1,52 g, rendimiento de 44 %) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI) *m/z*:[M+H] teórica para $C_{30}H_{34}BrN_3O_4$: 580,2; experimental 580,1.

Paso 4. A una solución de acetato de (*S*)-3-(5-bromo-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (1,60 g, 2,76 mmol) en THF (9,0 mL), MeOH (3,0 mL) y H_2O (3,0 mL) a 0 °C se le añadió $LiOH•H_2O$ (347 mg, 8,29 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El concentrado se extrajo con 10:1 vol. de DCM/MeOH (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (*S*)-3-(5-bromo-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (1.47 g, bruto) que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{28}H_{32}BrN_3O_3$: 538,2; experimental 538,1.

Paso 5. A una solución de (*S*)-3-(5-bromo-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (1,45 g, 2,70 mmol) y (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-

butoxicarbonil)amino)-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (2.23 g, bruto) en tolueno (15 mL), dioxano (5,0 mL) y H_2O (5,0 mL) se le añadió K_3PO_4 (1.71 g, 8.08 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (197 mg, 0.269 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 °C y se sometió a enfriamiento rápido a temperatura ambiente mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(1-etil-3-(3-hidroxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (3,83 g, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{57}H_{80}N_6O_9Si$: 1021,6; experimental 1021,5.

Paso 6. A una solución de (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(1-etil-3-(3-hidroxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (3.71 g, bruto) en THF (20 mL) y H_2O (20 mL) a 0 °C se le añadió una solución de $LiOH•H_2O$ (167 mg, 3,40 mmol) en H_2O (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el concentrado se acidificó a pH = 5 mediante la adición de HCl ac. 1M. La mezcla acuosa se extrajo con 3:1 vol. de DCM/IPA (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (3,78 g, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*:[M+H] teórica para $C_{56}H_{78}N_6O_9Si$: 1007,6; experimental 1007,6.

Paso 7. A una solución de ácido (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)-5-((triisopropilsilil)oxi)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (3,78 g, bruto) y DIPEA (19,5 g, 150 mmol) en DCM (380 mL) a 0 °C se le añadió HOBT (5,10 g, 37,7 mmol) y EDCI (21,7 g, 113 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se diluyó mediante la adición de H_2O (200 mL) y se neutralizó mediante la adición de HCl ac. 1M. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (3 x 400 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal

se obtuvo ((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-1^2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (1,84 g, rendimiento de 67 % en 4 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*:[M+H] teórica para $C_{56}H_{76}N_6O_8Si$: 989,6; experimental 989,5.

Paso 8. A una solución de ((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-1^2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^5-((triisopropilsilil)oxi)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (1,84 g, 1,86 mmol) en DMF (19 mL) agitada a 0 °C se le añadió CsF (2,82 g, 18,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 60 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 120 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo ((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (1,52 g, rendimiento de 98 %) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{47}H_{56}N_6O_8$: 833,4; experimental 833,5.

Paso 9. A una solución de ((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (1,52 g, 1,83 mmol) en DCM (12 mL) a 0 °C se le añadió TFA (4,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O y se basificó a pH = 8 mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-5,7-diona (1,28 g, bruto) que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{42}H_{48}N_6O_6$: 733,4; experimental 733,5.

Paso 10. A una solución de (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-

6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-5,7-diona (1,28 g, bruto) y *N*-((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (1,34 g, 2,62 mmol) en DMF (13 mL) a 0 °C se le añadió DIPEA (9,03 g, 69,9 mmol) y COMU (1,05 g, 2,45 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y se sometió a enfriamiento rápido a –10 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,92 g, rendimiento de 85 % en 2 pasos) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{66}H_{82}N_8O_{13}S$: 1227,6; experimental 1227,6.

Paso 11. A una solución de (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,82 g, 1,48 mmol) en DMF (190 mL) se le añadió K_2CO_3 (2,05 g, 14,8 mmol) y KI (246 mg, 1,48 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C y se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 600 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (753 mg, rendimiento de 48 %) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{59}H_{74}N_8O_{10}$: 1055,6; experimental 1056,1.

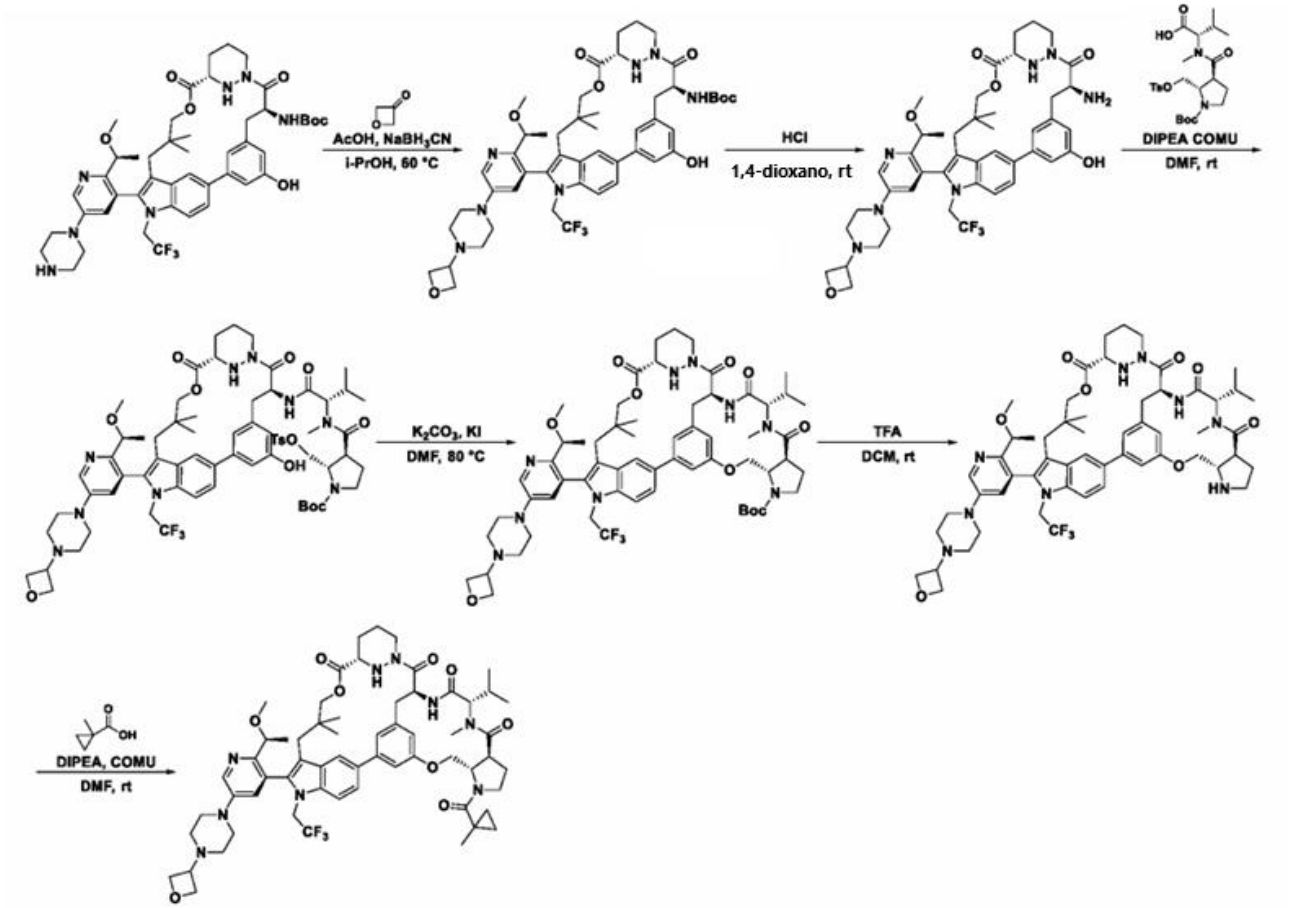
Paso 12. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-

v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,095 mmol) en DCM (2,0 mL) a 0 °C se le añadió TFA (400 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se basificó a pH = 8 mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 20mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (117 mg, bruto) que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{54}H_{66}N_8O_8$: 955,5; experimental 955,6.

Paso 13. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (117 mg, bruto) y ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (26,0 mg, bruto) en DMF (2,0 mL) a 0 °C se le añadió DIPEA (158 mg, 1,22 mmol) y HATU (69,9 mg, 0,183 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 40 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (24,4 mg, rendimiento de 25 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{58}H_{71}FN_8O_9$: 1043,5; experimental 1043,5; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 – 8,56 (m, 1H), 8,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,12 – 7,91 (m, 1H), 7,71 – 7,45 (m, 4H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,34 – 7,08 (m, 2H), 6,75 – 6,65 (m, 1H), 5,41 – 4,86 (m, 2H), 4,64 – 4,55 (m, 1H), 4,52 – 4,08 (m, 5H), 4,06 – 3,85 (m, 3H), 3,82 – 3,68 (m, 1H), 3,66 – 3,39 (m, 4H), 3,21 – 3,09 (m , 2H), 3,06 – 2,91 (m, 2H), 2,83 – 2,63 (m, 4H), 2,46 – 2,41 (m, 1H), 2,35 – 2,30 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 2,03 – 1,84 (m, 2H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,69 – 1,56 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,49

– 1,44 (m, 2H), 1,43 – 1,32 (m, 5H), 1,21 – 1,08 (m, 2H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), 0,86 – 0,77 (m, 3H), 0,76 – 0,51 (m, 8H), 0,38 (s, 1H).

Ejemplo A383. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-1-(1-metilciclopropane-1-carbonil)-22-(2,2,2-trifluoroetil)-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una mezcla de ((6^3*S*,4*S*)-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^1-(2,2,2-trifluoroetil)- 6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6- hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (3,70 g, 4,21 mmol), 3-oxetanona (911 mg, 12,6 mmol) y AcOH (759 mg, 12,6 mmol) en i-PrOH (40 mL) agitada a 0 °C se le añadió $NaBH_3CN$ (794 mg, 12,6 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 60 °C y después se sometió a enfriamiento rápido con $NaHCO_3$ sat. ac. a 0°C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose

((6^3*S*,4*S*)-2^5-hidroxi-12-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4- (oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano- 4-il)carbamato de *tert*-butilo (2,35 g, rendimiento de 62 %) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M +H] teórica para $C_{49}H_{62}F_3N_7O_8$: 934,5; experimental 934,4.

Paso 2. A una solución agitada de ((6^3*S*,4*S*)-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^1-(2,2,2-trifluoroetil)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano- 4-il)carbamato de *tert*-butilo (2,35 g, 2,52 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se le añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (12 mL, 395 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. Después, la mezcla se concentró a presión reducida, obteniéndose (6^3*S*,^{4}*S*)-4-amino-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1^1-(2,2,2-trifluoroetil)- 6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-5,7-diona (1,90 g, bruto) como un sólido amarillo. El producto bruto se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{44}H_{54}F_3N_7O_6$: 834,4; experimental 834,4.

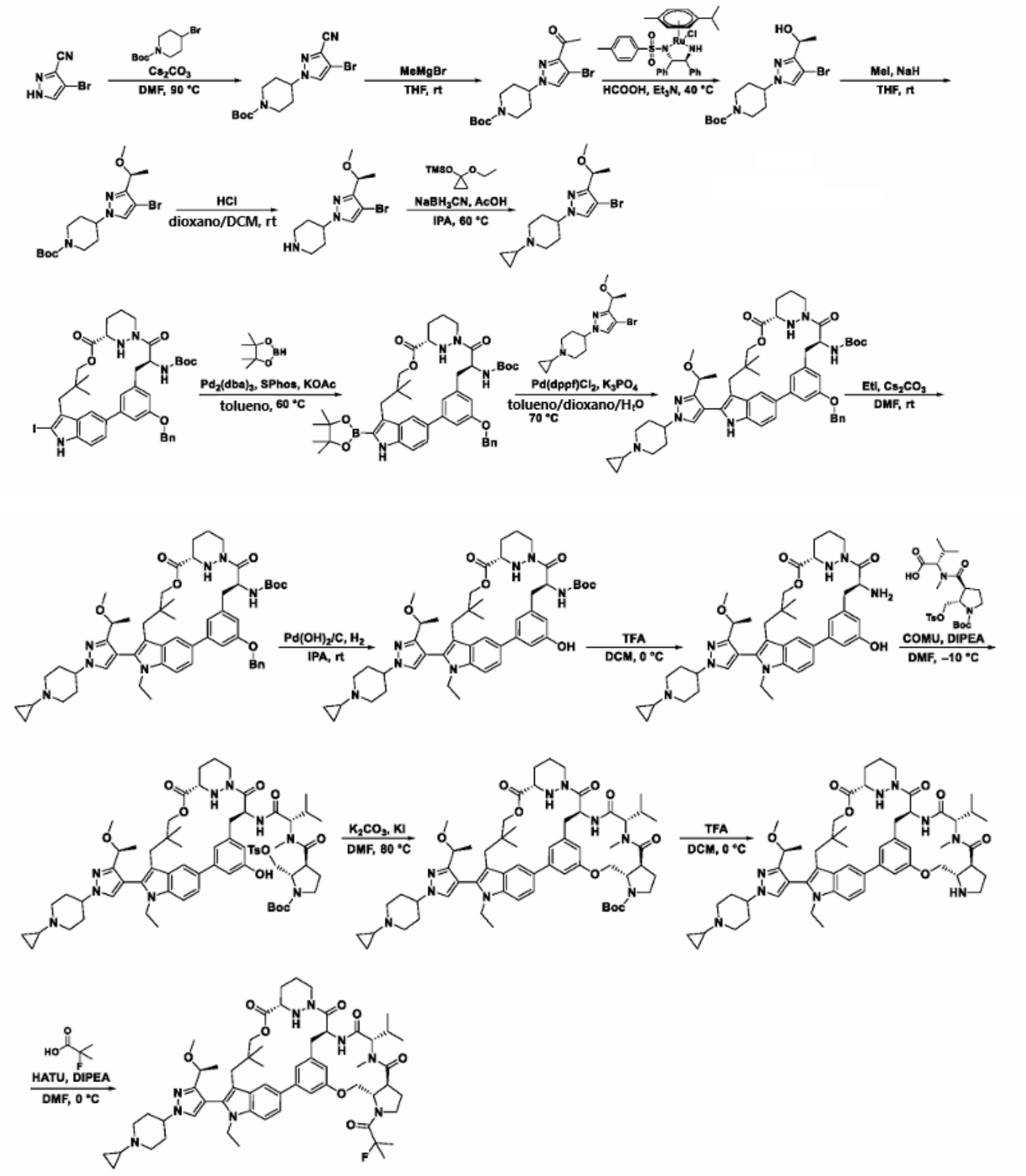
Paso 3. A una solución de (6^3*S*,^{4}*S*)-4-amino-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1^1-(2,2,2-trifluoroetil)- 6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-5,7-diona (1,90 g, bruto) y DIPEA (1,47 g, 11,4 mmol) en DMF (20 mL) agitada a 0 °C en una atmósfera de N_2 se le añadió ácido (2*S*)-2-{1-[(2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-{[(4-metilbencenosulfonil)oxi]metil}pirrolidin-3-il]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoico (1,40 g, 2,73 mmol) y COMU (1,46 g, 3,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. Luego la mezcla se diluyó en EtOAc (100 mL), se lavó con NH_4Cl sat. ac. (2 x 30 mL), se trató con salmuera (2 x 30 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^1-(2,2,2-trifluoroetil)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,30 g, pureza de 81,0 %, rendimiento de 56 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M +H] teórica para $C_{68}H_{88}F_3N_9O_{13}S$: 1328,6; experimental 1328,5.

Paso 4. A una solución agitada de (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^1-(2,2,2-trifluoroetil)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,30 g, pureza de 81,0 %, 1,40 mmol) en DMF (230 mL) se le añadió K_2CO_3 (2,39 g, 17,3 mmol) y KI (0,29 g, 1,73 mmol) en porciones a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80 °C en una atmósfera de N_2. Después, la mezcla se trató con H_2O (200 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL), se lavó con salmuera (3 x 100 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-22-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,90 g, rendimiento de 76 %) como un sólido rojo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{61}H_{80}F_3N_9O_{10}$: 1156,6; experimental 1156,6.

Paso 5. A una solución agitada de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-22-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 0,865 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (2,5 mL, 33,7 mmol) en porciones a 0°C en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para evaporar el DCM. La mezcla resultante se trató con $NaHCO_3$ sat. ac. (20 mL) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-22-(2,2,2-trifluoroetil)-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (800 mg, bruto) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M +H] teórica para $C_{56}H_{72}F_3N_9O_8$: 1056,6; experimental 1056,9.

Paso 6. A una solución agitada de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-22-(2,2,2-trifluoroetil)-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (100 mg, bruto) y DIPEA (245 mg, 1,90 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió gota a gota ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (19,0 mg, 0,190 mmol) y COMU (81,1 mg, 0,190 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se trató con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL), se lavó con salmuera (3 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-1-(1-metilciclopropane-1-carbonil)-22-(2,2,2-trifluoroetil)-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (14,9 mg, rendimiento de 12 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{61}H_{78}F_3N_9O_9$: 1138,6; experimental 1138,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 – 7,66 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,53 – 5,42 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,20 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,85 (dd, J = 16,6, 9,1 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 4,46 (t, J = 6,1 Hz, 3H), 4,42 – 4,13 (m, 5H), 4,06 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,64 (d , J = 11,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,91 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,68 (s, 1H), 2,55 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 2,42 (d, J = 5,2 Hz, 5H), 2,25 (s, 2H), 2,02 (dd, J = 11,2, 7,1 Hz, 2H) , 1,82 (s, 1H), 1,70 (dd, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 1,38 – 1,28 (m, 7H), 1,22 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,04 (dd, J = 6,1 , 3,6 Hz, 1H), 0,97 (s, 1H), 0,87 (s, 3H), 0,84 – 0,67 (m, 6H), 0,66 – 0,57 (m, 2H), 0,48 (p, J = 4,4 Hz, 1H) , 0,41 (s, 3H).

Ejemplo A384. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-((*S*)-1-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución de 4-bromo-1H-pirazol-3-carbonitrilo (25 g, 145 mmol) y 4-bromopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (76,8 g, 290 mmol) en DMF (200 mL) a temperatura ambiente se le añadió Cs_2CO_3 (118 g, 363 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 90 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (600 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron con

Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 4-(4-bromo-3-ciano-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (35 g, rendimiento de 68%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H–C_4H_{10}] teórica para $C_{14}H_{19}BrN_4O_3$: 340,0; experimental 340,0.

Paso 2. A una solución de MeMgBr (113 g, 943 mmol) en THF (335 mL) agitada a –10 °C se le añadió 4-(4-bromo-3-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (33,5 g, 94,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y luego se acidificó a pH = 5 mediante la adición de HCl conc. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 400 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 300 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 4-(3-acetil-4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (18 g, rendimiento de 51 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H – C_4H_{10}] teórica para $C_{14}H_{19}BrN_4O_3$: 316,0; experimental 316,0.

Paso 3. A una solución de ácido fórmico (6,8 g, 48 mmol) y Et3N (75 g, 741 mmol) agitada a 0 °C se le añadió RuCl(p-cimeno)[(S,S)-Ts-DPEN] (200 mg, 0,31 mmol) y 4-(3-acetil-4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (23 g, 62 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 40 °C y se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (500 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 800 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (*S*)-4-(4-bromo-3-(1-hidroxietil)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (20 g, rendimiento de 86%). como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{24}H_{15}BrN_3O_3$:374,1; experimental 371,1.

Paso 4. A una solución de (*S*)-4-(4-bromo-3-(1-hidroxietil)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (19 g, 50 mmol) en THF (190 mL) a 0°C se le añadió NaH (2,44 g, 101 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió MeI (14,4 g, 101 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de NH_4Cl sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (*S*)-4-(4-bromo- 3-(1-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (19 g, bruto), que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{16}H_{26}BrN_3O_3$: 388,1;

experimental 388,0.

Paso 5. A una solución (*S*)-4-(4-bromo- 3-(1-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, bruto) en DCM (10 mL) a 0 °C se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida, obteniéndose (*S*)-4-(4-bromo-3-(1-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina (1,1 g, bruto), que se llevó directamente al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{11}H_{18}BrN_3O$: 288,1; experimental 288,0.

Paso 6. A una solución de (*S*)-4-(4-bromo-3-(1-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina (1,1 g, bruto) y ácido acético (460 mg, 7,63 mmol) en IPA (11 mL) agitada a temperatura ambiente, se le añadió $NaBH_3CN$ (1,20 g, 19,1 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (6,65 g, 38,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 60 °C y después se neutralizó mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 70 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (*S*)-4-(4-bromo-3-(1-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-ciclopropilpiperidina (720 mg, rendimiento de 83 % en 3 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{14}H_{22}BrN_3O$: 328,1; experimental 328,0.

Paso 7. A una solución de ((6^3*S*,4*S*)-2^5-(benciloxi)-1^2-yodo-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-11*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenociclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 2,5 mmol) y KOAc (870 mg, 8,83 mmol) en tolueno (20 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió SPhos (310 mg, 757 µmol), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,42 g, 18,9 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (280 mg, 303 µmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 60 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de NH_4Cl sat. ac. (100 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 200 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo ((6^3*S*,4*S*)-2^5-(benciloxi)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenociclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (1,3 g, rendimiento de 65 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ Na] teórica para $C_{45}H_{57}BN_4O_8$: 815,4; experimental 815,2.

Paso 8. A una solución de ((6^3*S*,4*S*)-2^5-(benciloxi)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)- 6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)- indola-

6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenocicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (1,22 g, 1,54 mmol) y K_3PO_4 (820 mg, 3,85 mmol) en dioxano (4,0 mL) y H_2O (2,0 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió (*S*)-4-(4-bromo-3-(1-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-ciclopropilpiperidina (610 mg, 1,85 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (110 mg, 154 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 70 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (100 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo ((6^3*S*,4*S*)-2^5-(benciloxi)-1^2-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-((*S*)-1-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (800 mg, rendimiento de 57 %) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{53}H_{67}N_7O_7$: 914,5; experimental 914,4.

Paso 9. A una solución de ((6^3*S*,4*S*)-2^5-(benciloxi)-1^2-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-((*S*)-1-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (800 mg, 0,875 mmol) en DMF (8,0 mL) a 0 °C se le añadió Cs_2CO_3 (1,43 g, 4,38 mmol) y yodoetano (682 mg, 4,38 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O fría (200 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo ((6^3*S*,4*S*)-2^5-(benciloxi)-1^2-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-((*S*)-1-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (650 mg, rendimiento de 79 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{55}H_{71}N_7O_7$: 942,6; experimental 942,6.

Paso 10. A una solución agitada de ((6^3*S*,4*S*)-2^5-(benciloxi)-1^2-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-((*S*)-1-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (560 mg, 0,594 mmol) en IPA (10 mL) se le añadió Pd/C (300 mg) y $Pd(OH)_2$/C (300 mg). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2, se filtró, la torta de filtración se lavó con 1:1 vol. de DCM/MeOH (3 x 150 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. Con la purificación

del material del filtrado resultante mediante cromatografía en fase normal se obtuvo ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-((*S*)-1-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (390 mg, rendimiento de 77 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{48}H_{65}N_7O_7$: 852,5; experimental 852,4.

Paso 11. A una solución de ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-((*S*)-1-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (390 mg, 0,458 mmol) en DCM (4,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió TFA (2,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y después se neutralizó mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^2-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-((*S*)-1-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-5,7-diona (400 mg, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M/2 + H] teórica para $C_{43}H_{57}N_7O_5$: 376,7; experimental 376,8.

Paso 12. A una solución agitada de (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^2-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-((*S*)-1-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-5,7-diona (400 mg, bruto) y DIPEA (2,75 g, 21,3 mmol) en DMF (4,0 mL) a –10 °C se le añadió ácido (2*S*)-2-{1-[(2S,3S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-{[(4-metilbencenosulfonil)oxi]metil}pirrolidin-3-il]-*N*-metilformamido}-3-metilbutanoico (409 mg, 0,798 mmol) y COMU (318 mg, 0,745 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a –10 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (2*S*,3*S*)-3-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-((*S*)-1-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, rendimiento de 79 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica

para $C_{67}H_{91}N_9O_{12}S$: 1246,7; experimental 1247,3.

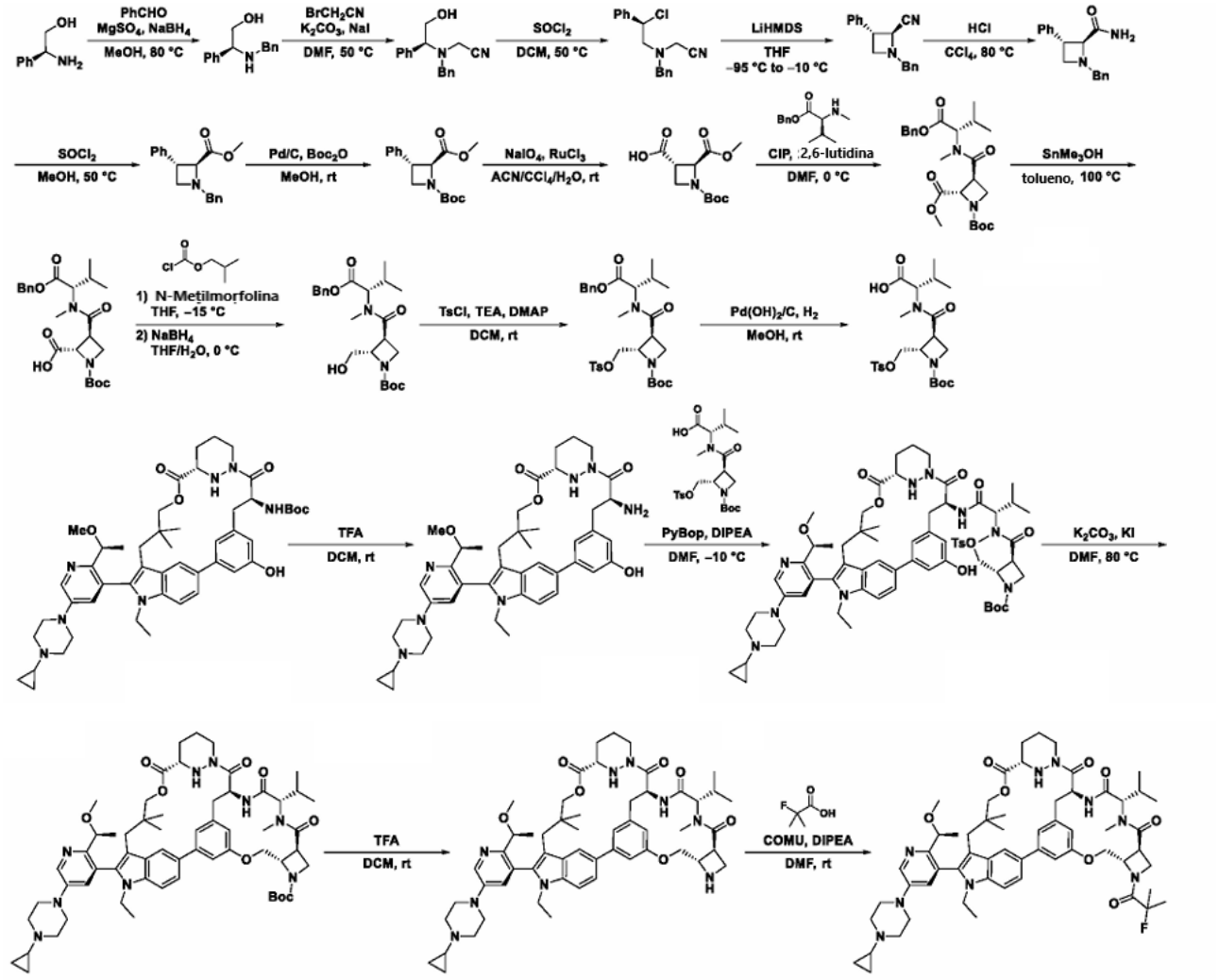
Paso 13. A una solución de (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-((*S*)-1-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (430 mg, 0,345 mmol) en DMF (43 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió K_2CO_3 (476 mg, 3,45 mmol) y KI (57,3 mg, 0.345 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C y luego se diluyó mediante la adición de H_2O (200 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (3 x 150 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-((*S*)-1-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo 200 mg, rendimiento de 54 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{60}H_{83}N_9O_9$: 1074,6; experimental 1074,6.

Paso 14. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-((*S*)-1-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (195 mg, 0,182 mmol) en DCM (2,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió TFA (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y después se basificó a pH = 8 mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-((*S*)-1-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (200 mg, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{55}H_{75}N_9O_7$: 974,6; experimental 974,5.

Paso 15. A una solución de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-((*S*)-

1-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (200 mg, bruto) y DIPEA (1,06 g, 8,20 mmol) en DMF (2,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (43,6 mg, 0,410 mmol) y HATU (110 mg, 0,256 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (3 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-((*S*)-1-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (108 mg, rendimiento de 56 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{59}H_{80}FN_9O_8$: 1062,6; experimental 1062,5. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (br s, 1H), 8,35 – 8,08 (m, 1H), 8,06 – 7,87 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 – 7,28 (m, 2H), 6,76 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,52 – 5,18 (m, 1H), 5,18 – 4,91 (m, 1H), 4,81 – 4,52 (m, 2H), 4,49 – 4,16 (m, 3H), 4,13 – 3,97 (m, 2H), 3,96 – 3,74 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,08 – 2,99 (m, 1H), 2,95 – 2,78 (m, 3H), 2,56 (s, 1H), 2,39 (s, 2H), 2,35 – 2,16 (m, 4H), 2,09 – 1,96 (m, 3H), 1,88 – 1,65 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,55 (dd, J = 3,8, 2,3 Hz, 4H), 1,50 – 1,40 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,20 (tt, J = 14,9, 7,3 Hz, 4H), 1,10 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,05 – 0,92 (m, 5H), 0,91 – 0,84 (m, 4H), 0,84 – 0,65 (m, 9H), 0,51 (s, 3H).

Ejemplo A398. Síntesis de (2a*S*,5*S*,8*S*,14*S*,31a*S*)-20-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-21-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-5-isopropil-4,18,18-trimetil-2,2a,4,5,7,8,13,14,17,18, 19,21,31,31a-tetradecahidro-11*H*-10,14-epimino-22,24-eteno-8,27-metano-25,29-(meteno)azeto[2,3-*c*]pirrolo[3, 4-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-3,6,9,15(1*H*,12*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución agitada de (S)-2-amino-2-feniletan-1-ol (10,0 g, 72,9 mmol) en MeOH (200 mL) se le añadióMgSO4 (26,3 g, 219 mmol) en porciones a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió benzaldehído (7,74 g, 72,9 mmol) en MeOH (200 mL), seguido deNaBH4 (6,89 g, 182 mmol) en porciones a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla resultante se calentó a 80°C y se agitó en una atmósfera de N_2. Después de 12 h, la reacción se sometió a enfriamiento rápido con H_2O a 0 °C, la mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (5 x 50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 400 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose (S)-2-(bencilamino)-2-feniletan-1-ol (14,0 g, rendimiento de 84 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{15}H_{17}NO$:228,1; experimental 228,1.

Paso 2. Una mezcla agitada de (S)-2-(bencilamino)-2-feniletan-1-ol (10,0 g, 44 mmol), yoduro de sodio (39,6 g, 264 mmol), 2-bromoacetonitrilo (31,7 g, 264 mmol). mmol), y se

calentó K_2CO_3 (36,5 g, 264 mmol) en DMF (100 mL) a 50 °C. Después de 12 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se sometió a enfriamiento rápido con H_2O. La mezcla resultante se extrajo en EtOAc (2 x 400 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 800 mL), se secaron. con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose (S)-2-(bencil(2-hidroxi-1-feniletil)amino)acetonitrilo (10,5 g, rendimiento de 90 %) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{17}H_{18}N_2O$: 267,1; experimental 267,1.

Paso 3. A una solución agitada de (S)-2-(bencil(2-hidroxi-1-feniletil)amino)acetonitrilo (10,5 g, 39,6 mmol) en DCM (120 mL) a 0 °C se le añadió $SOCl_2$ (5,74 mL, 79,1 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó a pH = 7 con $NaHCO_3$ sat. ac., se extrajo con DCM (2 x 200 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose (*R*)-2-(benzil(2-chloro-2-feniletil)amino)acetonitrile (10,8 g, rendimiento de 96 %) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{17}H_{17}ClN_2$:285,1; experimental 285,0.

Paso 4. A una solución agitada de (R)-2-(bencil(2-cloro-2-feniletil)amino)acetonitrilo (9,47 g, 33,3 mmol) en THF (950 mL) a –90 °C en una atmósfera de N_2 se añadió LiHMDS (66,5 mL, 66,5 mmol) gota a gota. Después de 1,5 h, la reacción se calentó a –10 °C y se sometió a enfriamiento rápido con sat. ac NH_4Cl, se extrajo en EtOAc (2 x500mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose (2S,3S)-1-bencil-3. -fenilazetidina-2-carbonitrilo (5,42 g, rendimiento de 66 %) como un aceite amarillo.

Paso 5. A una solución de (2S, 3S) -1-bencil-3-fenilazetidina-2-carbonitrilo (5,20 g, 20,9 mmol) en CCl4 (52 mL) agitada a 0 °C se le añadió concentrado. HCl (52 mL, 1710 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 80 °C a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida, obteniéndose el producto bruto ((2S,3S)-1-bencil-3-fenilazetidina-2-carboxamida (6,3 g, bruto) como una mezcla blanca. sólido, que se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{17}H_{18}N_2O$: 267,1; experimental 267,1.

Paso 6. A una solución agitada de ((2S,3S)-1-bencil-3-fenilazetidina-2-carboxamida (6,26 g, cruda) en MeOH (70 mL) a 0 °C se le añadió $SOCl_2$ (8,49 mL, 117 mmol) gota a gota. La solución se calentó a 50 °C y se agitó durante 12 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se basificó a pH = 9 con $NaHCO_3$ sat. ac, se

extrajo en EtOAc (3 x200mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (2S,3S)-1-bencil-3-fenilazetidina-2-carboxilato de metilo (5,6 g, bruto) como un aceite marrón, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{18}H_{19}NO_2$:282,1; experimental 282,1.

Paso 7. A una solución agitada de (2S,3S)-1-bencil-3-fenilazetidina-2-carboxilato de metilo (5,1 g, bruto) y Boc_2O (7,91 g, 36,2 mmol) en MeOH (60 mL) se le añadió 10% en peso de Pd/C (5,1 g). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo 1,5 atm de H_2, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose 1-(tert-butil)2-metil(2S,3S)-3-fenilazetidina-1,2-dicarboxilato (5,30 g, rendimiento de 90 % en 3 pasos) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [2M +NH_4] teórica para $C_{16}H_{21}NO_4$:600,3; experimental 600,3.

Paso 8. A una solución agitada de$NaIO_4$ (77,8 g, 364 mmol) en ACN (60 mL) yH2O(60 mL) se le añadió$RuCl_3$ (9,04 mg, 0,034 mmol) en porciones a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió gota a gota 1-(tert-butil)2-metil (2S,3S)-3-fenilazetidina-1,2-dicarboxilato (5,3 g, 18,2 mmol) en ACN (90 mL). Después de 24 h, se filtró la mezcla, se lavó la torta de filtración con EtOAc (3 x 200 mL) y se concentró el filtrado a presión reducida. El filtrado se diluyó con agua a 0°C. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL), se lavó con H_2O (3 x 400 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna en fase inversa, obteniéndose (Ácido 2S,3S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)azetidin-3-carboxílico (3,2 g, rendimiento 68 %) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [2M + Na] teórica para $C_{11}H_{17}NO_6$:541,2; experimental 541,2.

Paso 9. A una mezcla de ácido (2S,3S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)azetidin-3-carboxílico (1,0 g, 3,86 mmol) y bencilo (2S)-3-metil-2 -(metilamino)butanoato (1,11 g, 5,01 mmol) en DMF (10 mL) agitada a 0 °C. Se añadieron gota a gota 2,6-lutidina (2,07 g, 19,3 mmol) y CIP (2,15 g, 7,71 mmol). Después de 30 min, la reacción se sometió a enfriamiento rápido con agua a 0 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se lavó con salmuera (3 x150mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante CCF preparativa, obteniéndose 1-(tert-butil) 2-metil (2S,3S)-3-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)azetidina-1,2- dicarboxilato (1,5 g, rendimiento de 84 %) como un aceite de color amarillo pardo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{24}H_{34}N_2O_7$:485,2; experimental 485,3.

Paso 10. A una solución agitada de 1-(tert-butil)2-metil (2S,3S)-3-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2- Se añadió hidróxido de trimetilestaño (555 mg, 3,07 mmol) en porciones a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 100 °C durante 6 horas. Después de 30 minutos, la reacción se enfrió a 0 °C y se sometió a enfriamiento rápido con H_2O, se extrajo en EtOAc (3 x 20 mL), se lavó con H_2O (3 x 60 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante CCF preparativa, obteniéndose (2S,3S)-3-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil) ácido carbamoil)-1-(tert-butoxicarbonil)azetidina-2-carboxílico (395 mg, rendimiento de 57 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{23}H_{32}N_2O_7$:349,2; experimental 349,2.

Paso 11. A una mezcla de (2S,3S)-3-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-1-(Se añadió gota a gota ácidotert-butoxicarbonil)azetidina-2-carboxílico (116 mg, 1,15 mmol) en THF (5 mL) agitada a –15 °C. Después de 30 minutos, se añadió gota a gota una solución agitada de$NaBH_4$ (100 mg, 2,64 mmol) en THF (4 mL) yH_2O(1 mL) a 0 °C. Después de 1 h, la reacción se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C con agua, se extrajo en EtOAc (3 x 20 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante CCF preparativa, obteniéndose tert-butilo.(2S, 3S)-3-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato (284 mg, rendimiento de 74 %) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{23}H_{34}N_2O_6$:457,2; experimental 457,3.

Paso 12. A una mezcla agitada de tert-butil (2S,3S)-3-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2- (hidroximetil)azetidina-1-carboxilato (420 mg, 0,967 mmol), DMAP (11,8 mg, 0,097 mmol) y TEA (978 mg, 9,67 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C se añadió TsCl (552 mg, 2,90 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h, después de lo cual se enfrió a 0 °C y se sometió a enfriamiento rápido con H_2O. La mezcla resultante se extrajo en DCM (3 x 20 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante CCF preparativa, obteniéndose tert-butil (2S,3S)-3-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)azetidina-1-carboxilato (461 mg, rendimiento de 81 %) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [M +NH_4] teórica para $C_{30}H_{40}N_2O_8S$:606,3; experimental 606,3.

Paso 13. A una solución agitada de tert-butil (2S,3S)-3-(((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2- Se añadió ((tosiloxi)metil)azetidina-1-carboxilato (451 mg, 0,766 mmol) en MeOH (5 mL) $Pd(OH)_2$/C (451 mg, 3,21 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h en 1,5 atm de H_2, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose N-((2S,3S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-((tosiloxi)metil)azetidina-3-carbonil)-N-

metil-L-valina (353 mg, bruto) como un sólido blancuzco, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{23}H_{34}N_2O_8S$:499,2; experimental 499,3.

Paso 14. A una mezcla de (6^3S,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-25-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-5,7-diona (400 mg, 0.524 mmol) y DIPEA (2.71 g, 21.0 mmol) en DMF (5 mL) agitada a –10 °C se le añadió *N*-((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-((tosiloxi)metil)azetidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valine (339 mg, bruto) y PyBOP (354 mg, 0.681 mmol) dropwise. Después de 1 h, la reacción se sometió a enfriamiento rápido a -10 °C con H_2O. La mezcla resultante se extrajo en EtOAc (2 x 30 mL), se lavó con salmuera (3 x 60 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose (2S, 3S) -3-(((2S) -1-(((6^{3}S, 4S) -1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5, 7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina- 2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (585 mg , rendimiento de 90 %) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{67}H_{89}N_9O_{12}S$:1244,6; experimental 1244,8.

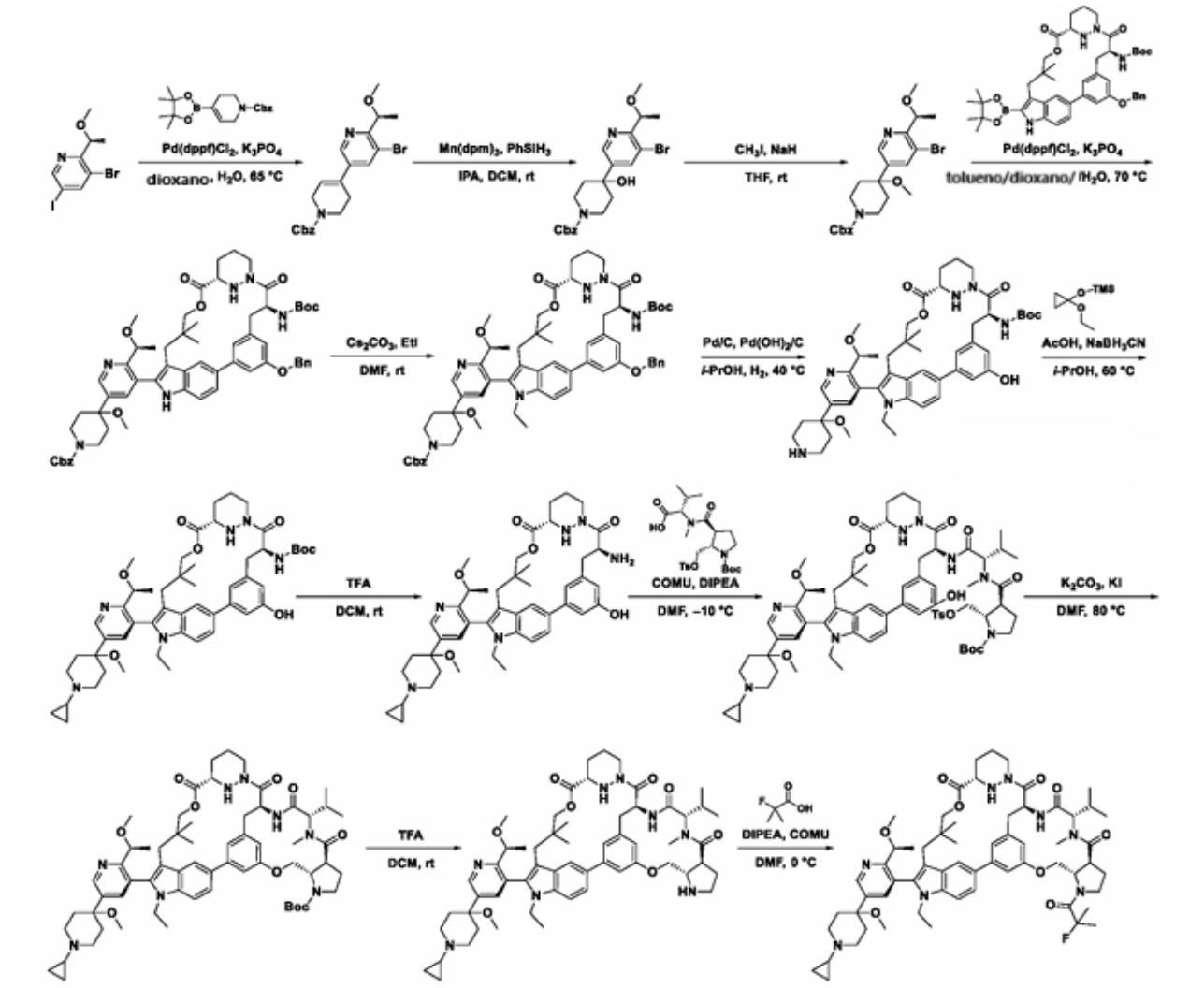
Paso 15. Una mezcla agitada de tert-butil (2S, 3S) -3-(((2S) -1-(((63S, 4S) -12-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1- il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-11-etil-25-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4- il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)azetidina-1-carboxilato (575 mg, 0,462 mmol), K_2CO_3 (639 mg, 4,62 mmol) y KI (76,7 mg, 0,462 mmol) en DMF (58 mL) se calentó a 80 °C en una atmósfera de N_2. Después de 2 h, la reacción se enfrió a –10 °C y se sometió a enfriamiento rápido con H_2O. La mezcla resultante se extrajo en EtOAc (3 x 80 mL), se lavó con salmuera (3 x 240 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante CCF preparativa, obteniéndose tert-butilo (2aS, 5S, 8S, 14S, 31aS) -20-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-ilo) -2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-21-etil-5-isopropil-4,18,18-trimetil-3,6,9,15-tetraoxo-2a,3,4 ,5,6,7,8,9,12,13,14,15,17,18,19,21,31,31a-octadecahidro-11H-10,14-epimino-22,24-eteno-8, 27-metano-25,29-(meteno)azeto[2,3-c]pirrolo[3,4-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1(2H)-carboxilato (243 mg, rendimiento de 49 %) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{60}H_{81}N_9O_9$:1072,6; experimental 1072,8.

Paso 16. A una solución de tert-butilo (2aS, 5S, 8S, 14S, 31aS) -20-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil) piridin-3-il)-21-etil-5-isopropil-4,18,18-trimetil-3,6,9,15-tetraoxo-2a,3,4,5,6,7,8,9,12 ,13,14,15,17,18,19,21,31,31a-octadecahidro-11H-10,14-epimino-22,24-eteno-8,27-metano-25,29-(meteno)azeto [2,3-c]pirrolo[3,4-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1(2H)-carboxilato (243 mg, 0,227 mmol) en DCM (2,5 mL) Se agitó a 0°C, se añadió gota a gota TFA (500 µl) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se basificó a pH = 9 con $NaHCO_3$ sat. ac., se extrajo en DCM (3 x50mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (2aS,5S,8S,14S,31aS)-20-(5 -(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-21-etil-5-isopropil-4,18,18-trimetil-2,2a,4 ,5,7,8,13,14,17,18,19,21,31,31a-tetradecahidro-11H-10,14-epimino-22,24-eteno-8,27-metano-25,29- (meteno)azeto[2,3-c]pirrolo[3,4-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-3,6,9,15(1H,12H)-tetraona (220 mg, bruto) como un sólido blancuzco, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M/2 + H] teórica para $C_{55}H_{73}N_9O_7$:486,8; experimental 487,1.

Paso 17. A una mezcla de (2aS, 5S, 8S, 14S, 31aS)-20-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3 -il)-21-etil-5-isopropil-4,18,18-trimetil-2,2a,4,5,7,8,13,14,17,18,19,21,31,31a-tetradecahidro- 11H-10,14-epimino-22,24-eteno-8,27-metano-25,29-(meteno)azeto[2,3-c]pirrolo[3,4-v][1,18]dioxa [6,9,12]triazaciclotriacontina-3,6,9,15(1H,12H)-tetraona (220 mg, bruto) y ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (48,0 mg, bruto) en DMF (3 mL) se agitó a 0 °C y se añadió gota a gota DIPEA (292 mg, 2,26 mmol) y COMU (145 mg, 0,339 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, después de lo cual se enfrió a 0 °C, se sometió a enfriamiento rápido con H_2O, se extrajo en EtOAc (3 x 20 mL), se lavó con salmuera (3 x 60 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (2a*S*,5*S*,8*S*,14*S*,31a*S*)-20-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-21-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-5-isopropil-4,18,18-trimetil-2,2a,4,5,7,8,13,14,17,18, 19,21,31,31a-tetradecahidro-11*H*-10,14-epimino-22,24-eteno-8,27-metano-25,29-(meteno)azeto[2,3-*c*]pirrolo[3, 4-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-3,6,9,15(1*H*,12*H*)-tetraona (94,7 mg, rendimiento de 39 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{59}H_{78}FN_9O_8$: 1060,6; experimental 1060,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 2H), 7,40 – 7,31 (m, 1H), 7,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,72 – 6,57 (m, 1H), 5,43 (d, J =

12,2 Hz , 1H), 5,32 – 5,19 (m, 1H), 5,10 – 4,98 (m, 1H), 4,64 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,50 – 4,39 (m, 2H), 4,35 – 4,22 (m, 2H), 4,15 – 3,99 (m, 3H), 3,73 – 3,60 (m, 2H), 3,58 – 3,48 (m, 1H), 3,29 – 3,11 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 2,92 – 2,72 (m , 4H), 2,70 – 2,58 (s, 5H), 2,35 (s, 3H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,70 – 1,61 (m, 2H), 1,60 – 1,41 (m, 7H), 1,36 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,26 – 1,21 (m, 1H), 1,09 – 0,97 (m, 3H), 0,95 – 0,83 (m, 2H), 0,80 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 0,77 – 0,67 (m, 5H), 0,62 – 0,58 (m, 1H), 0,50 – 0,37 (m, 3H), 0,36 – 0,29 (m, 2H).

Ejemplo A399. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropil-4-metoxipiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución agitada de (*S*)-3-bromo-5-yodo-2-(1-metoxietil)piridina (10,0 g, 29,2

mmol) en 1,4-dioxano (90 mL) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo (10,0 g, 29,1 mmol), K_3PO_4 (18,6 g, 87,7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,14 g, 2,92 mmol) y H_2O (18 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 65 °C y luego se trató con H_2O (200 mL) a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose (*S*)-5-bromo-6-(1-metoxietil)-3',6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'*H*)-carboxilato de bencilo (13,0 g, rendimiento de 92 %) como un aceite marrón. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{21}H_{23}BrN_2O_3$: 431,1; experimental 431,0.

Paso 2. A una solución agitada de (*S*)-5-bromo-6-(1-metoxietil)-3',6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'*H*)-carboxilato de bencilo (7,0 g, 16,2 mmol) en isopropanol (70 mL) a 0 °C se le añadió DCM (10 mL), tris(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodionato)manganeso(III) (2,94 g, 4,87 mmol) y fenilsilano (10,54 g, 97,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 0 °C en una atmósfera de O_2 y se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de $Na_2S_2O_3$ sat. ac. (200mL) a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (*S*)-4-(5)-bromo-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (2,6 g, rendimiento de 32 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{21}H_{25}BrN_2O_4$: 449,1; experimental 449,0.

Paso 3. A una solución agitada de (*S*)-4-(5-bromo-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (2,6 g, 5,79 mmol) en THF (26 mL) a 0 °C se le añadió NaH (0,42 g, 17,4 mmol). Después de 20 min, se añadió gota a gota CH_3I (1,64 g, 11,6 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la solución se enfrió a 0 °C, se sometió a enfriamiento rápido con NH_4Cl sat. ac.(100 mL), se extrajo con DCM (3 x 100 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose (*S*)-4-(5-bromo-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)-4-metoxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (2,03 g, rendimiento de 68 %) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{22}H_{27}BrN_2O_4$: 465,1; experimental 465,0.

Paso 4. A una solución agitada de (*S*)-4-(5-bromo-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)-4-metoxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (742 mg, 1,60 mmol) en tolueno (3 mL) se le añadió ((6^{3}S,4S)-2^5-(benciloxi)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1^2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-

bencenocicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (1,40 g, 1,76 mmol), K_2CO_3 (443 mg, 3,20 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (130 mg, 0,160 mmol), dioxano (5 mL) y H_2O (5 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 70 °C y luego se enfrió a 0 °C, se sometió a enfriamiento rápido con agua (30 mL), se extrajo en EtOAc (3 x 30 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró en presión reducida y se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose 4-(5-((6^{3}S,4S)-2^5-(benciloxi)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenocicloundecafano-12-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-4-metoxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,43 g, rendimiento de 85 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{61}H_{72}N_6O_{10}$: 1049,5; experimental 1049,3.

Paso 5. A una solución agitada de 4-(5-((6^{3}S,4S)-2^5-(benciloxi)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-12-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de bencilo (1,42 g, 1,35 mmol) en DMF (15 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (1,32 mg, 4,06 mmol) y yodoetano (422 mg, 2,71 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a ta y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de agua (50 mL) a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se lavó con salmuera (3 x 100 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose 4-(5-((6^{3}S,4S)-2^5-(benciloxi)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-12-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-4-metoxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (830 mg, rendimiento de 56 %) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{63}H_{76}N_6O_{10}$: 1077,6; experimental 1077,5.

Paso 6. A una solución agitada de 4-(5-((6^{3}S,4S)-2^5-(benciloxi)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1^1-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-12-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-4-metoxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (820 mg, 0,761 mmol) en IPA (8 mL) se le añadió Pd/C (410 mg, 3,85 mmol) y $Pd(OH)_2$/C (410 mg, 2,92 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 40 °C en una atmósfera de H_2. Después de agitar durante la noche, la mezcla se filtró, la torta de filtración se lavó con IPA (6 x 20 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose ((6^{3}S,4S)-1^1-etil- 2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metoxipiperidin-4-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-

bencenaciclоundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (429 mg, bruto) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{48}H_{64}N_6O_8$: 853,5; experimental 853,5.

Paso 7. A una solución agitada de ((6^{3}S,4S)-1^1-etil-2^5-hidroxi-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-metoxipiperidin-4-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa -1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenociclоundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (400 mg, bruto) en IPA (5 mL) a 0 °C se le añadió (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (249 mg, 1,43 mmol), AcOH (57,1 mg, 0,952 mmol) y $NaBH_3CN$ (89,7 mg, 1,43 mmol). La solución resultante se agitó durante 5 h a 60 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. (30 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose ((6^{3}S,4S)-1^2-(5-(1-ciclopropil-4-metoxipiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenociclоundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (290 mg, rendimiento de 46 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{51}H_{68}N_6O_8$: 893,5; experimental 892,5.

Paso 8. A una solución agitada de ((6^{3}S,4S)-1^2-(5-(1-ciclopropil-4-metoxipiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (285 mg, 0,319 mmol) en DCM (1,5 mL) a 0 °C se le añadió TFA (0,5 mL). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y luego se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ sat. ac. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se recristalizó, obteniéndose (6^{3}S,4S)-4-amino-1^2-(5-(1-ciclopropil-4-metoxipiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-5,7-diona (240 mg, rendimiento de 75 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{46}H_{60}N_6O_6$: 793,5; experimental 793,4.

Paso 9. A una solución agitada de (6^{3}S ,4S)-4-amino-1^2-(5-(1-ciclopropil-4-metoxipiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-5,7-diona (237 mg, 0,299 mmol) en DMF (3 mL) a -10 °C se le añadió DIPEA (386 mg, 2,99 mmol), *N*-((2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-3-carbonil)-*N*-metil-*L*-valina (199 mg, 0,389 mmol) y COMU (166 mg, 0,389 mmol) en secuencia. La mezcla

resultante se agitó a -10 °C durante 1 h, se calentó a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de agua (20 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se lavó con salmuera (3 x 40 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(1-ciclopropil-4-metoxipiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (230 mg, rendimiento de 58 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{70}H_{94}N_8O_{13}S$: 1309,7; experimental 1309,6.

Paso 10. A una solución agitada de (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(1-ciclopropil-4-metoxipiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (225 mg, 0,193 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C se le añadió K_2CO_3 (266 mg, 1,93 mmol) y KI (32 mg, 0,193 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 80 °C, se enfrió a 0 °C y se sometió a enfriamiento rápido con agua (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo en EtOAc (3 x 50 mL), se lavó con salmuera (3 x 100 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropil-4-metoxipiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13 ,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato de *tert*-butilo (160 mg, rendimiento de 80 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{63}H_{86}N_8O_{10}$: 1115,7; experimental 1116,5.

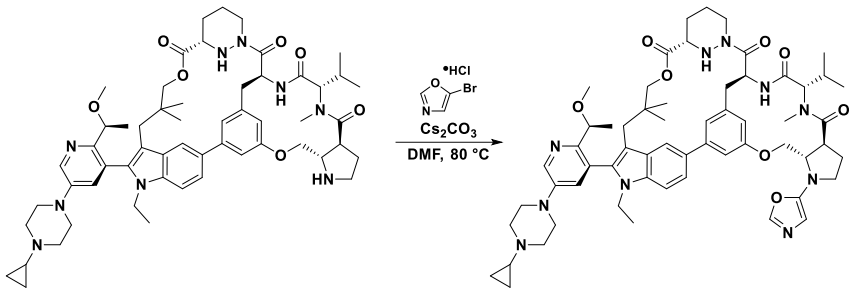
Paso 11. A una solución agitada de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropil-4-metoxipiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontin-1-carboxilato de *tert*-butilo (145 mg, 0,130 mmol) en DCM (1,5 mL) a 0 °C se le añadió TFA (0,3 mL). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se enfrió a 0 °C, se sometió a enfriamiento rápido con agua (10 mL), se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ sat. ac., se extrajo

con DCM (3 x 20 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropil-4-metoxipiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (170 mg, bruto) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M/2 + H] teórica para $C_{58}H_{78}N_8O_8$: 508,3; experimental 508,5.

Paso 12. A una solución agitada de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropil-4-metoxipiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (165 mg, bruto) en DMF (2 mL) a 0 °C se le añadió DIPEA (206 mg, 1,60 mmol), ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (33,9 mg, 0,320 mmol) y COMU (137 mg, 0,320 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 1 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de agua (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se lavó con salmuera (3 x 40 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(1-ciclopropil-4-metoxipiperidin-4-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (29 mg, rendimiento de 21 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{62}H_{83}FN_8O_9$: 1103,6; experimental 1103,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,31 – 7,95 (m, 1H), 7,94 – 7,65 (m, 2H), 7,64 – 7,53 (m, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 7,37 – 7,00 (m, 1H), 6,92 – 6,51 (m, 1H), 5,51 – 4,80 (m, 1H), 4,70 – 4,62 (m, 1H) , 4,60 – 4,35 (m, 2H), 4,34 – 4,15 (m, 2H), 4,05 – 3,92 (m, 2H), 3,81 – 3,60 (m, 3H), 3,50 – 3,41 (m, 1H), 3,32 – 3,25 (m, 3H), 3,10 – 3,02 (s, 1H), 3,01 – 2,70 (m, 10H), 2,68 – 2,52 (m, 2H), 2,25 – 2,16 (m, 3H), 2,14 – 1,81 (m, 7H), 1,80 – 1,33 (m, 14H), 1,31 – 1,17 (m, 2H), 1,16 – 0,85 (m, 5H), 0,83 – 0,72 (m, 4H), 0,70 – 0,52 (m, 5H), 0,50 – 0,10 (m , 6H).

Ejemplo A402. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-1-(oxazol-5-il)-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1H,12H-11,15-epimino-23,25-eteno-

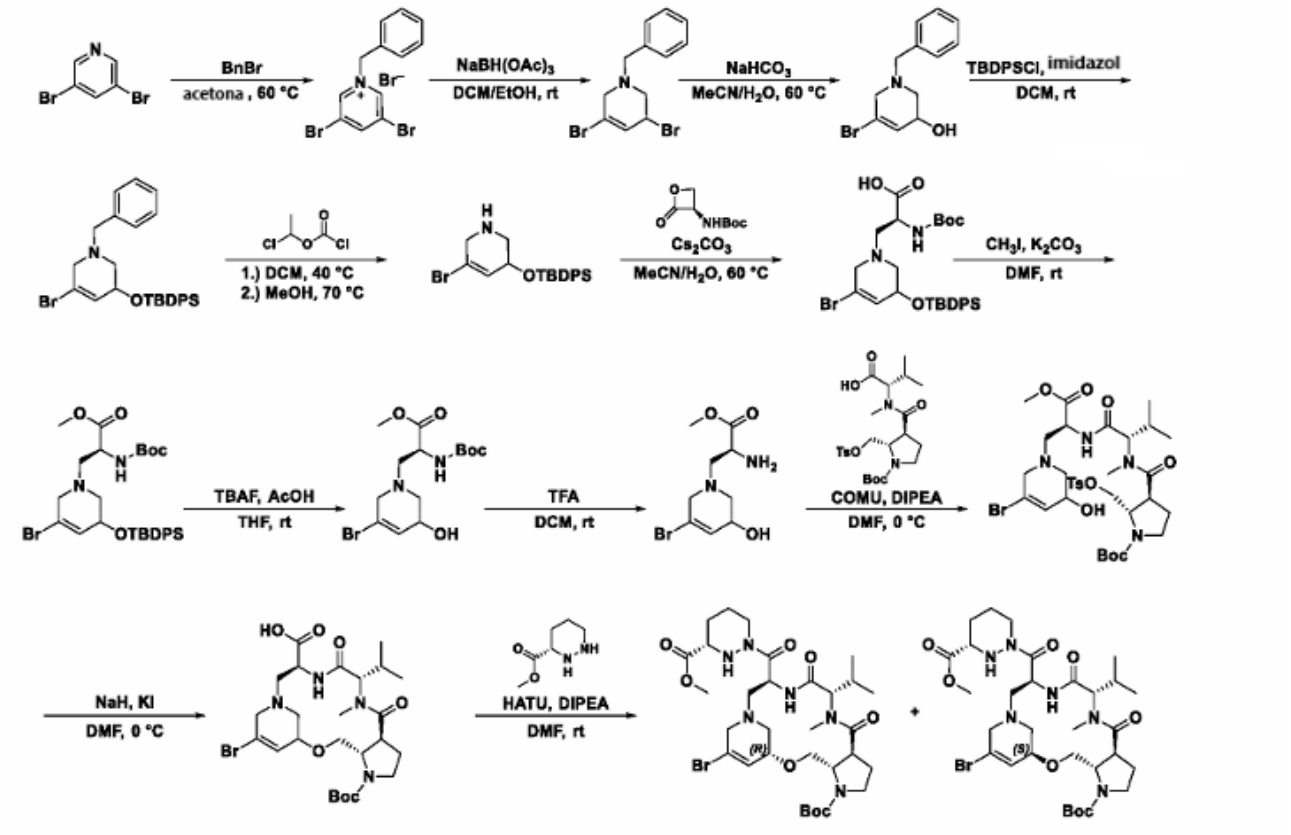
9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona

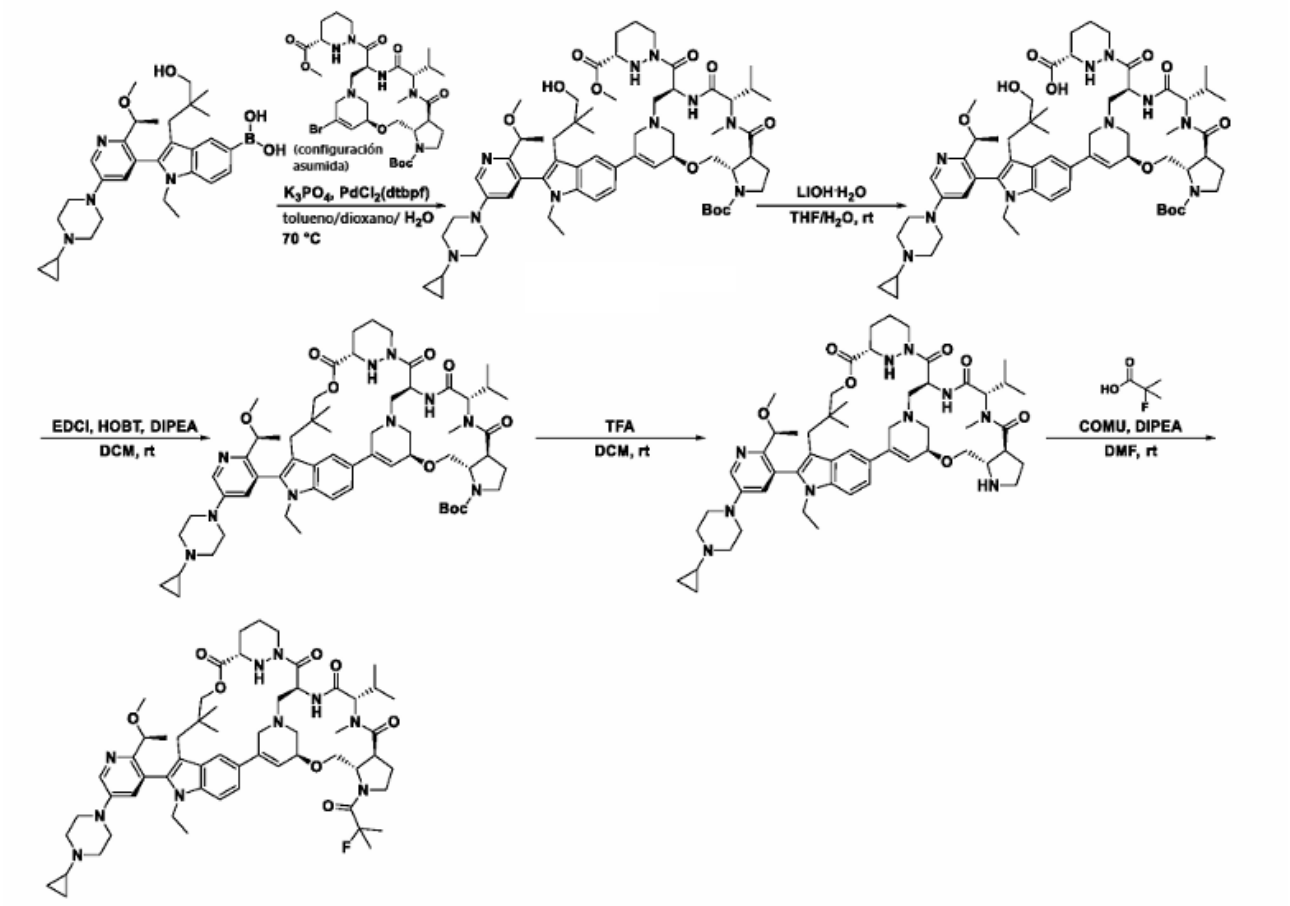


Paso 1. A una solución agitada de (3aS,6S,9S,15S,32aS)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32, 32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (100 mg, 0,101 mmol) y Cs_2CO_3 (132 mg, 0,404 mmol) en DMF (2 mL) se añadió 5-bromooxazol (60,0 mg, 0,404 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 80 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), se lavó con salmuera (3 x 30 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-1-(oxazol-5-il)-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1H,12H-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (5,3 mg, rendimiento de 4,6 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{59}H_{76}N_{10}O_8$: 1053,6; experimental 1053,6; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 – 7,64 (m, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 2H), 6,85 – 6,77 (m, 1H), 6,24 – 5,90 (m, 1H), 5,37 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,30 – 5,24 (m, 1H), 5,17 – 5,06 (m, 1H), 4,84 – 4,35 (m, 5H), 4,22 – 3,84 (m , 4H), 3,76 – 3,48 (m, 4H), 3,25 – 3,02 (m, 6H), 2,97 – 2,81 (m, 2H), 2,80 – 2,69 (m, 3H), 2,68 – 2,67 (m, 1H), 2,58 – 2,49 (m, 4H), 2,45 – 2,31 (m, 2H), 2,29 – 2,25 (m, 1H), 2,05 – 1,84 (m, 2H), 1,78– 1,70 (m, 1H), 1,68 – 1,36 (m, 4H), 1,37 – 1,19 (m, 3H), 1,16 – 1,05 (m, 1H), 1,02 – 0,94 (m, 2H), 0,89 – 0,85 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 0,84 – 0,81 (m, 1H), 0,80 – 0,74 (m, 2H), 0,74 – 0,64 (m, 3H), 0,63 – 0,55 (m, 2H), 0,53 – 0,48 (m, 2H) 0,49 – 0,37 (m, 3H), 0,38 – 0,28 (m, 2H).

Ejemplo A410. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,30*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-

((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,29,30,32,32a-hexadecahidro-1*H*,12*H*,27*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-b_1:3',4'-*i*][1,14]dioxa[4,20,23,26]tetraazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona





Paso 1. A una solución de 3,5-dibromopiridina (10 g, 42,2 mmol) en acetona (100 mL) a 0 °C se le añadió bromuro de bencilo (10,8 g, 63,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C, se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con acetona (3 x 100 mL), obteniéndose bromuro de 1-bencil-3,5-dibromopiridin-1-io (7,8 g, bruto) como un sólido amarillo. El material bruto se llevó directamente al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M] teórica para $C_{12}H_{10}Br_3N$: 325,9; experimental 326,0.

Paso 2. A una solución de bromuro de 1-bencil-3,5-dibromopiridin-1-io (7,8 g, bruto) en DCM (80 mL) y EtOH (4,0 mL) a 0 °C se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (25,2 g , 119 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 1-bencil-3,5-dibromo-1,2,3,6-tetrahidropiridina (4,70 g, rendimiento de 34 % en 2 pasos) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{12}H_{13}Br_2N$: 330,0; experimental 330,0.

Paso 3. A una solución de 1-bencil-3,5-dibromo-1,2,3,6-tetrahidropiridina (4,7 g, 14,2 mmol)

en MeCN (30 mL) y H_2O (30 mL) a 0 °C se le añadió $NaHCO_3$ (5,96 g, 70,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 60 °C y luego se diluyó a 0 °C mediante la adición de H_2O. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 1-bencil-5-bromo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol (2,3 g, rendimiento de 54 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{12}H_{14}BrNO$: 268,0; experimental 267,9.

Paso 4. A una solución de 1-bencil-5-bromo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol (5,3 g, 19,8 mmol) e imidazol (2,96 g, 43,5 mmol) en DCM (53 mL) a 0 °C se añadió TBDPSCl (8,15 g, 29,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 1-bencil-5-bromo-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (11,2 g, rendimiento de 78 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{28}H_{32}BrNOSi$: 506,2; experimental 506,1.

Paso 5. A una solución de 1-bencil-5-bromo-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (11,1 g, 21,9 mmol) en DCM (550 mL) a 0 °C se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (12,5 g, 87,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 40 °C y luego se concentró a presión reducida. El concentrado se diluyó mediante la adición de MeOH (550 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C y luego se concentró a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo 5-bromo-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (6,2 g, rendimiento de 63 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{21}H_{26}BrNOSi$: 416,1; experimental 416,1.

Paso 6. A una solución de 5-bromo-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (6,3 g, 15,1 mmol) y Cs_2CO_3 (19,7 g, 60,5 mmol) en MeCN (60 mL) y H_2O (20 mL) se le añadió (*R*)-(2-oxooxetan-3-il)carbamato de *tert*-butilo (4,25 g, 22,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 60 °C y después se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo ácido (2*S*)-3-(5-bromo-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (6,6 g, rendimiento de 67 %) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{29}H_{39}BrN_2O_5Si$: 603,2; experimental 603,0.

Paso 7. A una solución de (2S)-3-(5-bromo-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-((tert-butoxicarbonilo) Se añadió ácido amino)propanoico (6,1 g, 10,1 mmol) y K_2CO_3 (2,79 g, 20,2 mmol) en DMF (61 mL) a 0 °Cy yoduro de metilo (2,15 g, 15,1 mmol). . La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo metil (2S)-3-(5-bromo-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoato (4,4 g, rendimiento de 63 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{30}H_{41}BrN_2O_5Si$: 617,2; experimental 617,1.

Paso 8. A una solución de metil (2S)-3-(5-bromo-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoato (4,4 g, 7,12 mmol) y ácido acético (42,8 mg, 0,712 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C se añadió TBAF (9,31 g, 35,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo metil (2S)-3-(5-bromo-3-hidroxi-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-((tert-butoxicarbonil)amino) propanoato (1,4 g, rendimiento de 48 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{14}H_{23}BrN_2O_5$: 379,1; experimental 379,0.

Paso 9. A una solución de (2S)-3-(5-bromo-3-hidroxi-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (1 g, 2,6 mmol) en DCM (12 mL) a 0 °C se añadió TFA (4,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se acidificó a un pH = 8 con $NaHCO_3$ 1 M. La fase acuosa se extrajo con 3:1 vol. DCM/IPA (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndosemetil (2S)-2-amino-3-(5-bromo).-3-hidroxi-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoato (750 mg, bruto) que se llevó directamente al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_9H_{15}BrN_2O_3$:279,0; experimental 278,9.

Paso 10. A una solución de (2S)-2-amino-3-(5-bromo-3-hidroxi-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoato de metilo (750 mg, bruto), DIPEA (13,9 g, 107 mmol) y (2S)-2-{1-[(2S,3S)-1-

(tert-butoxicarbonil)-2-{[(4-metilbencenosulfonil)oxi]metil}pirrolidin-3- Se añadió ácido il]-N-metilformamido}-3-metilbutanoico (1,79 g, bruto) en DMF (10 mL) a 0 °C COMU (1,50 g, 3,49 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (2S,3S)-3-(((2S)-1-(((2S)-3-(5-bromo-3-hidroxi). -3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2 -((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (967 mg, rendimiento de 48 % en 2 pasos) como un aceite amarillo. LCMS (ESI)*m/z*: [M+H] teórica para $C_{33}H_{49}BrN_4O_{10}S$: 773,3; experimental 773,0.

Paso 11. A una solución de tert-butil (2S,3S)-3-(((2S)-1-(((2S)-3-(5-bromo-3-hidroxi-3,6-dihidropiridin- 1(2H)-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metilo) Se añadió pirrolidin-1-carboxilato (630 mg, 0,814 mmol) y KI (135 mg, 0,814 mmol) en DMF (6,0 mL) a 0 °C NaH (58,6 mg, 2,44 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 0 °C, se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H2O y se acidificó a pH = 5 con HCl 1 M. La mezcla acuosa se extrajo con 3:1 vol. DCM/IPA (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x60mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se sometieron a presión reducida, obteniéndose (3aS,6S, 9S,17aS)-13-bromo-1-(tert-butoxicarbonil)-6-isopropil-5-metil-4,7-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9 Ácido ,10,12,15,17,17a-tetradecahidro-1H-11,15-metanopirrolo[2,3-c][1]oxa[6,9,12]triazaciclohexadecina-9-carboxílico (620 mg, bruto). Este material bruto se llevó directamente al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*:[M+H] teórica para $C_{25}H_{39}BrN_4O_7$: 587,2; experimental 587,2.

Paso 12. A una solución de (3aS,6S,9S,17aS)-13-bromo-1-(tert-butoxicarbonil)-6-isopropil-5-metil-4,7-dioxo-2,3,3a, 4,5,6,7,8,9,10,12,15,17,17a-tetradecahidro-1H-11,15-metanopirrolo[2,3-c][1]oxa[6,9,12] ácido triazaciclohexadecina-9-carboxílico (615 mg, bruto), DIPEA (1,35 g, 10,5 mmol) y (S)-hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (301 mg, 2,09 mmol) en DMF (7,0 mL) a 0 °C se añadió HATU (796 mg, 2,09 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación y separación de diastereoisómeros mediante cromatografía en fase inversa se obtuvieron los

siguientes dos diastereoisómeros de *tert*-butilo (3aS, 6S, 9S, 17aS) -13-bromo-6-isopropil-9-((S)-3- (metoxicarbonil)hexahidropiridazina-1-carbonil)-5-metil-4,7-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,12,15,17,17a-tetradecahidro-1H-11,15-metanopirrolo[2,3-c][1]oxa[6,9,12]triazaciclohexadecina-1-carboxilato:

Diastereómero 1 (175 mg, rendimiento de 30 % en 2 pasos). LCMS (ESI) *m/z* : [M + H] teórica para $C_{31}H_{49}BrN_6O_8$:713,29; experimental 713,4.

Diastereomer 2 (66 mg, rendimiento de 11 % en 2 pasos). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{31}H_{49}BrN_6O_8$: 713,3; experimental 713,4.

Paso 13. A una solución de tert-butilo (3aS,6S,9S,15S,17aS)-13-bromo-6-isopropil-9-((S)-3-(metoxicarbonil)hexahidropiridazina-1-carbonilo) -5-metil-4,7-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,12,15,17,17a-tetradecahidro-1H-11,15-metanopirrolo[2,3-c][1]oxa[6,9,12]triazaciclohexadecina-1-carboxilato (165 mg, 0,231 mmol, configuraciónasumida 15S), (S)-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-Ácido 1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)borónico (185 mg, 0,347 mmol), yse añadióK_3PO_4 (98,2 mg, 0,462 mmol) en tolueno (1,8 mL), dioxano (600µL) y H_2O(600mL)$PdCl_2$(dtbpf) (15,1 mg, 0,023 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo tert-butilo (3aS,6S,9S,15S,17aS)-13-(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)-6-isopropil-9-((S)-3-(metoxicarbonil)hexahidropiridazina-1-carbonil)-5-metil-4,7-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,12,15,17 ,17a-tetradecahidro-1H-11,15-metanopirrolo[2,3-c][1]oxa[6,9,12]triazaciclohexadecina-1-carboxilato (163 mg, rendimiento 56%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI)*m/z*: [M+ H] teórica para $C_{61}H_{90}N_{10}O_{10}$:1123,7; experimental 1123,7.

Paso 14. A una solución de tert-butilo (3aS,6S,9S,15S,17aS)-13-(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)-6-isopropil-9-((S)-3 -(metoxicarbonil)hexahidropiridazina-1-carbonil)-5-metil-4,7-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,12,15,17,17a-tetradecahidro-1H-11,15-metanopirrolo[2,3-c][1]oxa[6,9,12]triazaciclohexadecina-1-carboxilato (160 mg, 0,142 mmol) en THF (1,5 mL) y H_2O (1,5 mL) a 0 °C se añadió LiOH•H_2O (11,9 mg, 0,284mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se acidificó a pH = 5 con 1M HCl. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se

secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (3S)-1-((3a S,6S, 9S, 15S, 17aS)-1-(tert-butoxicarbonil)-13-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietilo) piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)-6-isopropil-5-metil-4,7-dioxo-2 ,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,12,15,17,17a-tetradecahidro-1H-11,15-metanopirrolo[2,3-c][1]oxa[6 Ácido ,9,12]triazaciclohexadecina-9-carbonil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (180 mg, bruto) que se llevó directamente al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI)*m/z*: [M+ H] teórica para $C_{60}H_{88}N_{10}O_{10}$:1109,7; experimental 1109,6.

Paso 15. A una solución de (3S)-1-((3aS,6S,9S,15S,17aS)-1-(tert-butoxicarbonil)-13-(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) -6-isopropil-5-metil-4,7-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,12,15,17,17a-tetradecahidro-1H-11, Ácido 15-metanopirrolo[2,3-c][1]oxa[6,9,12]triazaciclohexadecina-9-carbonil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (175 mg, bruto) y DIPEA (612 mg, 4,74 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C seañadieron EDCI (605 mg, 3,16 mmol) y HOBT (213 mg, 1,58 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se acidificó a pH = 5 con 1M HCl. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparatoria en fase normal se obtuvo *tert*-butil (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,30*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,29,30,32,32a-docosahidro-1*H*,12*H*,27*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-b_1:3',4'-*i*][1,14]dioxa[4,20,23,26]tetraazaciclotriacontina-1-carboxilato (83 mg, rendimiento de 55 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{60}H_{86}N_{10}O_9$: 1091,7; experimental 1091,7.

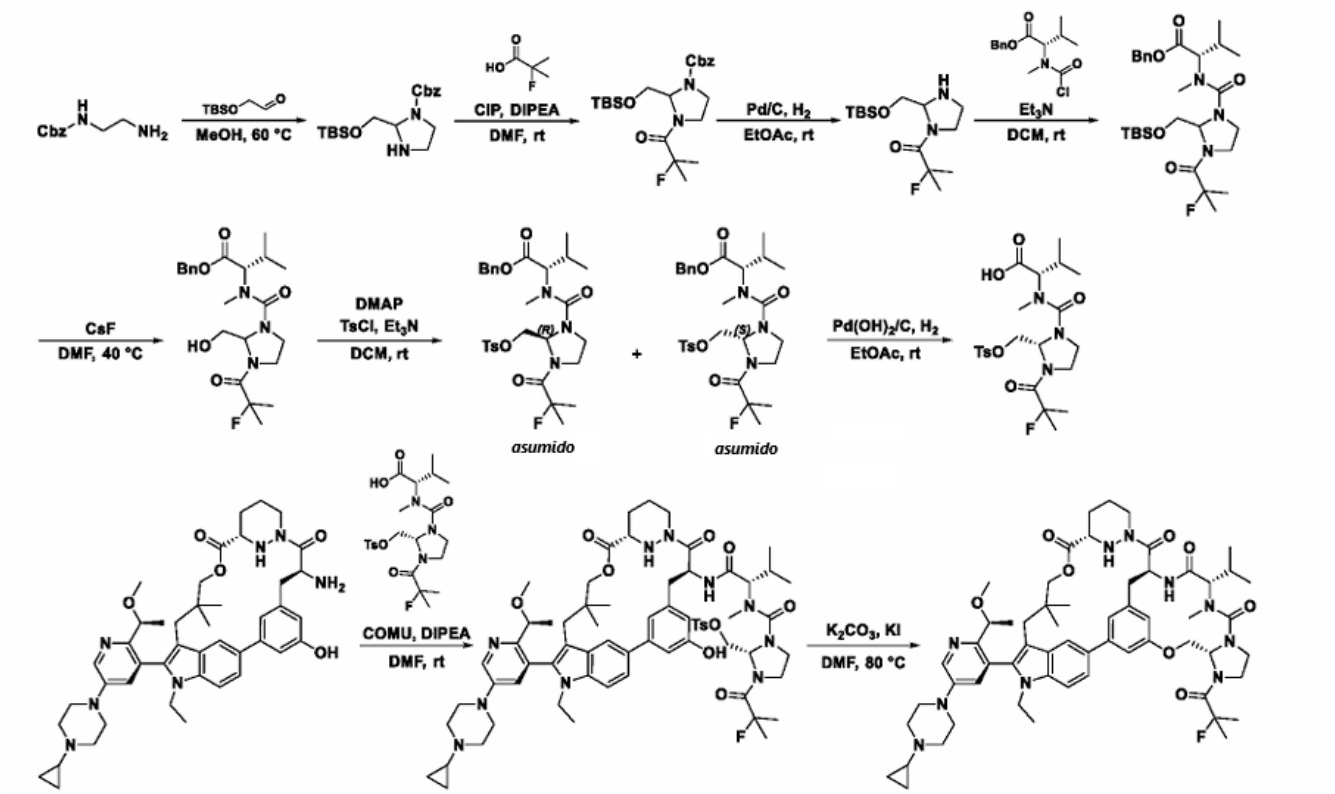
Paso 16. A una solución de *tert*-butil (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,30*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,29,30,32,32a-docosahidro-1*H*,12*H*,27*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-b_1:3',4'-*i*][1,14]dioxa[4,20,23,26]tetraazaciclotriacontina-1-carboxilato (80 mg, 0.073 mmol) en DCM (2,0 mL) a 0 °C se le añadió TFA (400 µL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se basificó a un pH = 5 con $NaHCO_3$ 1 M. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida,

obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,30*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,29,30,32,32a-hexadecahidro-1*H*,12*H*,27*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*b*$_1$:3',4'-*i*][1,14]dioxa[4,20,23,26]tetraazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (61 mg, bruto) que se llevó directamente al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{55}H_{78}N_{10}O_7$: 991,6; experimental 991,5.

Paso 17. A una solución de (3aS,6S,9S,15S,30S,32aS)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil) piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,29,30 ,32,32a-hexadecahidro-1H,12H,27H-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-b$_1$: 3',4'-i][1,14]dioxa[4,20,23,26]tetraazaciclotriacontina-4,7,10,16(2H,13H)-tetraona (56,0 mg , bruto), DIPEA (73,0 mg, 0,560 mmol) y ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (8,9 mg, 0,084 mmol) en DMF (2,0 mL) a 0 °C se añadió COMU (31,5 mg, 0,073 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa (52→76 % MeOH/H_2O,10 mM NH_4HCO_3) se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,30*S*,32a*S*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,29,30,32,32a-hexadecahidro-1*H*,12*H*,27*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,2-*b*$_1$:3',4'-*i*][1,14]dioxa[4,20,23,26]tetraazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (15,7 mg, rendimiento de 18 % en 2 pasos). LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{59}H_{83}FN_{10}O_8$: 1079,7; experimental 1079,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 7,60 – 6,81 (m, 5H), 6,30 – 6,15 (m, 1H), 5,40 – 4,91 (m, 1H), 4,84 – 4,78 (m, 1H), 4,59 – 4,45 (m, 1H), 4,39 – 3,55 (m, 11H), 3,25 – 3,12 (m, 6H), 3,10 – 3,01 (m, 4H), 2,93 – 2,80 (m, 6H) , 2,71 – 2,56 (m, 6H), 2,40 – 2,12 (m, 2H), 2,09 – 1,96 (m, 1H), 1,89 – 1,78 (m, 2H), 1,75 – 1,45 (m, 10H), 1,39 – 1,17 (m, 7H), 1,00 – 0,77 (m, 7H), 0,75 – 0,54 (m, 4H), 0,52 – 0,10 (m, 7H).

Ejemplo A411. Síntesis de (7*S*,10*S*,16*S*,33a*S*)-22-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-23-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-7-isopropil-6,20,20-trimetil-2,3,6,7,9,10,15,16,19,20,21,23,33,33a-tetradecahidro-1*H*,5*H*,13*H*-12,16-epimino-24,26-

eteno-10,29-metano-27,31-(meteno)imidazo[2,1-*c*]pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxa[4,6,9,12]tetraazaciclotriacontina-5,8,11,17(14*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución de (2-aminoetil)carbamato de bencilo (3,0 g, 15,4 mmol) en MeOH (240 mL) se le añadió 2-((tert-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (2,7 g, 15,4 mmol). . La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C y luego se concentró a presión reducida para producir 2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)imidazolidina-1-carboxilato (5,0 g, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*:[M + H] teórica para $C_{18}H_{30}N_2O_3Si$:351,2; experimental 351,2.

Paso 2. A una solución de 2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)imidazolidina-1-carboxilato de bencilo (5,0 g, bruto) y DIPEA (18,4 g, 142 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a 0 °C. se añadió ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (3,18 g, 30,0 mmol) y CIP (7,95 g, 28,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se neutralizó mediante la adición de sat. ac NH4Cl. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo 2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(2-fluoro-2-metilpropanoil)imidazolidina-1-carboxilato de bencilo (2,92 g, rendimiento de 54 % en 2 pasos) como un aceite anaranjado. LCMS (ESI) *m/z*:[M +H] teórica para $C_{22}H_{35}FN_2O_4Si$:439,3; experimental 439,3.

Paso 3. A una solución de 2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(2-fluoro-2-metilpropanoil)imidazolidina-1-carboxilato de bencilo (2,9 g, 6,61 mmol) en EtOAc (30 mL) se añadió Pd/C al 10% en peso (3,5 g). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose 1-(2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)imidazolidin-1-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ona (1,71 g, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{14}H_{29}FN_2O_2Si$:305,2; experimental 305,3.

Paso 4. A una solución de 1-(2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)imidazolidin-1-il)-2-fluoro-2-metilpropan-1-ona (1,7 g, bruto) y Et_3N (1,69 g, 16,7 mmol) en DCM (15 mL) agitada a 0 °C, se le añadió una solución de *N*-(clorocarbonil)-*N*-metil-*L*-valinato de bencilo (2,06 g, 7,26 mmol) en DCM (2,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua salmuera (2 x 30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo *N*-(2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(2-fluoro-2-metilpropanoil)imidazolidin-1-carbonil)-*N*-metil-*L*-valinato de bencilo (2,88 g, rendimiento de 79 % en 2 pasos) como un aceite amarillo oscuro. LCMS (ESI) *m/z*:[M +H] teórica para $C_{28}H_{46}FN_3O_5Si$: 552,3; experimental 552,4.

Paso 5. A una solución de *N*-(2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(2-fluoro-2-metilpropanoil)imidazolidin-1-carbonil)-*N*-metil-*L*-valinato de bencilo (2,88 g , 5,22 mmol) en DMF (20 mL) y se añadió CsF (3,96 g, 26,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 40 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo N-(3-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-2-(hidroximetil)imidazolidina-1-carbonil)-N-metil-L-valinato de bencilo (2,23 g, rendimiento de 98 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*:[M + H] teórica para $C_{22}H_{32}FN_3O_5$:438,2; experimental 438,4.

Paso 6. A una solución de N-(3-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-2-(hidroximetil)imidazolidina-1-carbonil)-N-metil-L-valinato de bencilo (2,23 g, 5,10 mmol) yEt_3N(1,55 g, 15,3 mmol) en DCM (20 mL) agitada a 0 °C, se añadió DMAP (1,25 g, 10,2 mmol) y una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (1,17 g, 6,12 mmol) en DCM (3,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (50 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y los extractos

orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Purificación mediante cromatografía en fase inversa de una mezcla del producto deseados. Los diastereómeros se separaron mediante cromatografía en capa fina preparativa en fase normal, obteniéndose bencil N-((S) -3-(2-fluoro-2-metilpropanoil) -2-((tosiloxi)metil)imidazolidina-1-carbonil)-N-metil-L-valinato (180 mg, rendimiento de 6 % , configuración adoptada) - L CMS(ESI)*m/z*: [M + H] teórica para $C_{29}H_{38}FN_3O_7S$:592,3; experimental 592,3-y N-((R)-3-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-2-((tosiloxi)metil)imidazolidina-1-carbonil)-N-metil-L-valinato de bencilo (320 mg, rendimiento de 11%, configuración adoptada). LCMS (ESI) *m/z*:[M + H] teórica para $C_{29}H_{38}FN_3O_7S$:592,3; experimental 592,3.

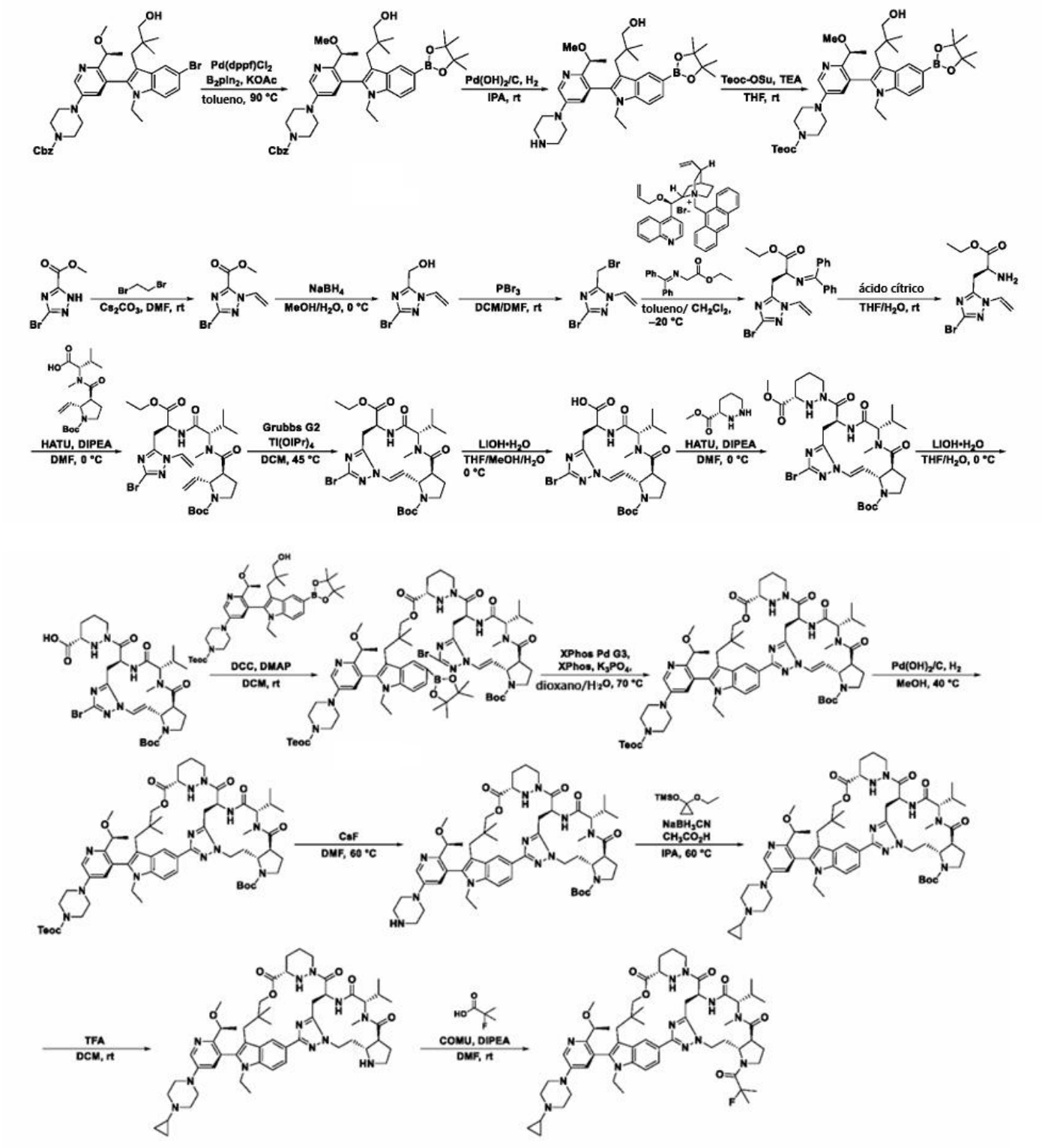
Paso 7. A una solución de N-((S)-3-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-2-((tosiloxi)metil)imidazolidina-1-carbonil)-N-metil-L-valinato de bencilo (180 mg, 0,304 mmol) en EtOAc (5,0 mL) se añadió Pd(OH)2/C al 20% en peso (107 mg). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose N-((S)-3-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-2-((tosiloxi) metil)imidazolidina-1-carbonil)-N-metil-L-valina (150 mg, bruto) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*:[M + H] teórica para $C_{22}H_{32}FN_3O_7S$:502,2; experimental 502,2.

Paso 8. A una solución de (6^3S,4S)-4-amino-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il) -1^1-etil-25-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1H-8-oxa-1(5,3) -indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenocicloundecafano-5,7-diona (150 mg, 0,196 mmol) y DIPEA (1,02 g, 7,84 mmol) en DMF (5,0 mL) se agitaron a A 0°C se añadió COMU (101 mg, 0,235 mmol) y una solución de N-((S)-3-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-2-((tosiloxi)metil)imidazolidina-1-carbonil) -N-metil-L-valina (128 mg, bruto) en DMF (500 µL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se neutralizó mediante la adición de sat. ac NH_4Cl. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa en fase normal se obtuvo ((2S)-1-(((2S)-1-((6^3S,4S)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1- il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-4- 4-metilbencenosulfonato de il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-3-(2-fluoro-2-metilpropanoil)imidazolidin-2-il)metilo (170 mg, rendimiento de 69 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para

$C_{66}H_{87}FN_{10}O_{11}S$: 1247,6; experimental 1247,5.

Paso 9. A una solución de ((2*S*)-1-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-3-(2-fluoro-2-metilpropanoil)imidazolidin-2-il)metil 4-metilbencensulfonato (85 mg, 0.068 mmol) en DMF (9,0 mL) se le añadió K_2CO_3 (94.2 mg, 0.680 mmol) y KI (11.3 mg, 0.068 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a temperatura ambiente mediante la adición de H_2O (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa en fase normal seguida de cromatografía en fase inversa se obtuvo (7*S*,10*S*,16*S*,33a*S*)-22-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-23-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-7-isopropil-6,20,20-trimetil-2,3,6,7,9,10,15,16,19,20,21,23,33,33a-tetradecahidro-1*H*,5*H*,13*H*-12,16-epimino-24,26-eteno-10,29-metano-27,31-(meteno)imidazo[2,1-*c*]pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxa[4,6,9,12]tetraazaciclotriacontina-5,8,11,17(14*H*)-tetraona (12 mg, rendimiento de 17 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{59}H_{79}FN_{10}O_8$: 1075,6; experimental 1075,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H) , 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,25 – 4,02 (m, 4H), 3,95 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,77 – 3,56 (m, 4H), 3,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,04 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 2,88 – 2,70 (m, 4H), 2,68 (t, J = 4,9 Hz, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,99 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,66 (dt , J = 6,5, 3,0 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 2,9 Hz, 4H), 1,43 – 1,39 (m, 7H), 1,24 (s, 1H), 1,10 – 1,03 (m, 11H), 0,77 (s, 3H), 0,67 (s, 1H), 0,53 (s, 3H), 0,43 (dd, J = 6,7, 4,4 Hz, 2H), 0,34 (t, J = 3,0 Hz, 3H).

Ejemplo A415. Síntesis de (2^5*S*,2^8*S*,2^{10a}*S*,2^{13a}*R*,4^3*S*,*Z*)-12-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^{13}-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-2^8-isopropil-2^9,8,8-trimetil-2^{4,}2^5,2^6,2^7,2^8,2^9,2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13},2^{13a},2^{14},2^{15},4^1,4^2,4^3,4^4,4^5,4^6-icosahidro-1^1*H*-6-oxa-2(2,5)-pirrolo[2,3-*k*][1,2,4]triazolo[5,1-*g*][1,4,8]triazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononafano-2^7,2^{10},3,5-tetraona



Paso 1. A una solución de (*S*)-4-(5-(5-bromo-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (8,34 g, 12,6 mmol) y B_2pin_2 (9,6 g, 38 mmol) en tolueno (85 mL) a temperatura ambiente se le añadió KOAc (2,47 g, 25,2 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (2,06 g, 2,52 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos

combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (*S*)-4-(5-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (6,18 g, rendimiento de 69 %) como un sólido marrón claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{41}H_{55}BrN_4O_6$: 711,4; experimental 711,3.

Paso 2. A una solución de (*S*)-4-(5-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (6,18 g, 8,69 mmol) en IPA (60 mL) a temperatura ambiente se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (4,0 g). La mezcla resultante se agitó durante 6 h en una atmósfera de H_2, se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (10 x 20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose (*S*)-3-(1-etil-2-(2-(1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (4,91 g, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{33}H_{49}BN_4O_4$:577,4; experimental 577,4.

Paso 3. A una solución de (S)-3-(1-etil-2-(2-(1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(4,4,5 ,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (4,91 g, bruto) yEt_3N(2,59 g, 25,5 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C se añadió Teoc-OSu (4,42 g, 17,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 2-(trimetilsilil)etil (S)-4-(5-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-(4,4,5,5). -tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (5,74 g, rendimiento de 87 % en 2 pasos) como un sólido marrón. LCMS (ESI)*m/z*: [M + H] teórica para $C_{39}H_{61}BN_4O_6Si$:721,5; experimental 721,4.

Paso 4. A una solución de carboxilato de 3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo(10,0 g, 48,5 mmol) y Cs_2CO_3 (7,91 g, 242 mmol) en DMF (100 mL) a A 0°C se añadió 1,2-dibromoetano (4,57 g, 242 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 300 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía

en fase normal se obtuvo 3-bromo-1-vinil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo(1,60 g, rendimiento de 14%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_6H_6BrN_3O_2$:232,0; experimental 231,9.

Paso 5. A una solución de 3-bromo-1-vinil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (3,70 g, 15,9 mmol) en MeOH (30 mL) y H_2O(10 mL) a 0 °C se añadió $NaBH_4$ (2,41 g, 63,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 0 °C, se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (20 mL) y se concentró a presión reducida. El concentrado se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (3-bromo-1-vinil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metanol (2,85 g, rendimiento de 88%) en forma de un aceite amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_5H_6BrN_3O$:204,0; experimental 204,1.

Paso 6. A una solución de (3-bromo-1-vinil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metanol (603 mg, 2,96 mmol) en DCM (10 mL) y DMF (2,0 mL) a 0 °C se añadió PBr_3 (1,2 g, 4,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 h a 25 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo 3-bromo-5-(bromometil)-1-vinil-1H-1,2,4-triazol (739 mg, rendimiento 94%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*:[M + H] teórica para $C_5H_5Br_2N_3$:265,9; experimental 266,0.

Paso 7. A una solución de 2-((difenilmetilen)amino)acetato de etilo (3.30 g, 12,4 mmol) en tolueno (21 mL) y DCM (9,0 mL) a –20 °C se le añadió bromhuro de *O*-allil-*N*-(9-antracenilmetil)cinconidinio (749 mg, 1.24 mmol) y 9M KOH ac. (30 mL) seguido de 3-bromo-5-(bromometil)-1-vinil-1H-1,2,4-triazol (3,3 g, 12,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a –20 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a –30 °C mediante la adición de H_2O (30 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (*S*)-3-(3-bromo-1-vinil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2-((difenilmetilene)amino)propanoato de etilo (6,0 g, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{22}H_{21}BrN_4O_2$:453,1; experimental 453,1.

Paso 8. A una solución de (S)-3-(3-bromo-1-vinil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-((difenilmetilen)amino)propanoato de etilo (6,0 g, bruto) en THF (30 mL) yH2O(30 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido cítrico (12,7 g, 66,8 mmol). La mezcla resultante se

agitó a temperatura ambiente durante 5 h y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (20 mL). La mezcla acuosa se extrajo con MTBE (3 x 20 mL) y los extractos de MTBE combinados se descartaron. La fase acuosa se ajustó a pH = 8 con $NaHCO_3$ sat. ac.1 M y se extrajo con DCM (2 x 250 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo (*S*)-2-amino-3-(3-bromo-1-vinil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)propanoato de etilo (2.43 g, rendimiento de 68 % en 2 pasos) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{19}H_{13}BrN_4O_2$:289,0; experimental 289,0.

Paso 9. A una solución de (S)-2-amino-3-(3-bromo-1-vinil-1H-1,2,4-triazol-5-il)propanoato de etilo (1,60 g, 5,53 mmol) y DIPEA (Se añadieron 28,6 g, 221 mmol) en DMF (20 mL) y se agitaron a 0 °C. N-((2R,3S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-vinilpirrolidin-3-carbonil)-N-metil-L-valina (2,55 g, bruto) y HATU (2,73 g, 7,19 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo tert-butilo (2R,3S)-3-(((S)-1-(((S)-3-(3-bromo-1-vinil-1H-1,2). ,4-triazol-5-il)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-vinilpirrolidin-1-carboxilato (2,52 g, rendimiento de 73 %) como un aceite de color marrón claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{27}H_{41}BrN_6O_6$:625,2; experimental 625,2.

Paso 10. A una solución de tert-butilo (2R,3S)-3-(((S)-1-(((S)-3-(3-bromo-1-vinil-1H-1,2,4 -triazol-5-il)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-vinilpirrolidin-1-carboxilato (3.34 g, 5,34 mmol) y $Ti(OiPr)_4$ (911 mg, 3,20 mmol) en DCM (350 mL) a temperatura ambiente se añadió catalizador Grubbs G2 (2,72 g, 3,20 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 45 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (30 mL). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo 13-(tert-butil) 5-etil (5S, 8S, 10aS, 13aR,E) -2-bromo-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo- 5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13a-decahidropirrolo[2,3-k][1,2,4]triazolo[5,1-g][1,4,8] triazaciclotridecina-5,13(4H)-dicarboxilato (864 mg, rendimiento de 27 %) como un aceite marrón claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{25}H_{37}BrN_6O_6$:597,2; experimental 597,2.

Paso 11. A una solución de 13-(tert-butil)5-etil (5S,8S,10aS,13aR,E)-2-bromo-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo-5, 6,7,8,9,10,10a,11,12,13a-decahidropirrolo[2,3-k][1,2,4]triazolo[5,1-g][1,4,8]triazaciclotridecina- Se añadió 5,13(4H)-dicarboxilato (864 mg, 1,45 mmol) en THF (6,0 mL), MeOH (2,0 mL) y H_2O(2,0 mL) a 0 °C LiOH·H_2O(121 mg, 2,89 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h, se concentró a presión reducida y el concentrado se acidificó a pH = 5 con HCl ac. 1M. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (5*S*,8*S*,10a*S*,13a*R*,*E*)-2-bromo-13-(*tert*-butoxicarbonil)-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo-4,5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13,13a-dodecahidropirrolo[2,3-*k*][1,2,4]triazolo[5,1-*g*][1,4,8]triazaciclotridecin-5-carboxílico (775 mg, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{23}H_{33}BrN_6O_6$:569,2; experimental 569,1.

Paso 12. A una solución de (S)-hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (291 mg, 2,01 mmol) y DIPEA (5,20 g, 40,3 mmol) en DMF (10 mL) agitada a 0 °C se le añadieron (5S, 8S, 10aS,13aR,E)-2-bromo-13-(tert-butoxicarbonil)-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo-4,5,6,7,8,9,10,10a Ácido ,11,12,13,13a-dodecahidropirrolo[2,3-k][1,2,4]triazolo[5,1-g][1,4,8]triazaciclotridecina-5-carboxílico (765 mg, bruto) y HATU (1,02 g, 2,69 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparativa en fase normal se obtuvo (5S, 8S, 10aS, 13aR,E) -2-bromo-8-isopropil-5-((S)-3-(metoxicarbonil)hexahidropiridazina-1. -carbonil)-9-metil-7,10-dioxo-5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13a-decahidropirrolo[2,3-k][1,2,4]triazolo [5,1-g][1,4,8]triazaciclotridecina-13(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (549 mg, rendimiento de 54 % en 2 pasos) como un aceite marrón claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{29}H_{43}BrN_8O_7$:695,3; experimental 695,3.

Paso 13. A una solución de tert-butil (5S, 8S, 10aS, 13aR,E) -2-bromo-8-isopropil-5-((S)-3-(metoxicarbonil)hexahidropiridazina-1-carbonil)- 9-metil-7,10-dioxo-5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13a-decahidropirrolo[2,3-k][1,2,4]triazolo[5,1 -g][1,4,8]triazaciclotridecina-13(4H)-carboxilato (549 mg, 0,789 mmol) en THF (6 mL) y H_2O (2 mL) agitada a 0 °C se añadió LiOH•H_2O (66,2 mg, 1,58 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 0 °C, se concentró a presión reducida y el concentrado se acidificó hasta pH = 5 con solución acuosa 1 M. HCl. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 mL) y

los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (*S*)-1-((5*S*,8*S*,10a*S*,13a*R*,*E*)-2-bromo-13-(*tert*-butoxicarbonil)-8-isopropil-9-metil-7,10-dioxo-4,5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13,13a-dodecahidropirrolo[2,3-*k*][1,2,4]triazolo[5,1-*g*][1,4,8]triazaciclotridecin-5-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (498 mg, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{28}H_{41}BrN_8O_7$:681,2; experimental 681,2.

Paso 14. A una solución de (S)-1-((5S,8S,10aS,13aR,E)-2-bromo-13-(tert-butoxicarbonil)-8-isopropil-9-metil-7,10 -dioxo-4,5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13,13a-dodecahidropirrolo[2,3-k][1,2,4]triazolo[5,1-g] Se añadieron ácido [1,4,8]triazaciclotridecina-5-carbonil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (498 mg, bruto) y DMAP (8,9 mg, 0,073 mmol) en DCM (5,0 mL) agitada a 0 °C 2-(trimetilsilil)etil (S)-4-(5-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (790 mg, 1,10 mmol) y DCC (452 mg, 2,19 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo tert-butilo (5S, 8S, 10aS, 13aR,E) -2-bromo-5-((S)-3-((3-(1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(4-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropoxi)carbonil)hexahidropiridazina-1-carbonil)-8-isopropil-9-metil- 7,10-dioxo-5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13a-decahidropirrolo[2,3-k][1,2,4]triazolo[5,1-g][1,4,8]triazaciclotridecina-13(4H)-carboxilato (348 mg, rendimiento de 31 % en 2 pasos) como un sólido de color marrón claro. LCMS (ESI)*m/z*:[M+H] teórica para $C_{67}H_{100}BBrN_{12}O_{12}Si$:1385,4; experimental 1385,6.

Paso 15. A una solución de tert-butilo (5S, 8S, 10aS, 13aR,E) -2-bromo-5-((S)-3-((3-(1-etil-2-(2- ((S)-1-metoxietil)-5-(4-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5- tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropoxi)carbonil)hexahidropiridazina-1-carbonil)-8-isopropil-9-metil-7, 10-dioxo-5,6,7,8,9,10,10a,11,12,13a-decahidropirrolo[2,3-k][1,2,4]triazolo[5,1-g][1, 4,8]triazaciclotridecina-13(4H)-carboxilato (330 mg, 0,238 mmol), XPhos (34,1 mg, 0,071 mmol) y XPhos Pd G3 (121 mg, 0,143 mmol) en dioxano (40 mL) y H_2O (8,0 mL) agitada a temperatura ambiente se añadió K_3PO_4 (75,9 mg, 0,357 mmol). La mezcla resultante se

agitó durante 3 h a 70 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparativa en fase normal se obtuvo (23Z, 25S, 28S, 210aS, 213aR, 214E, 43S) -11-etil-28-isopropilo. -12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(4-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-2^9,8,8-trimetil-2^7,2^{10},3,5-tetraoxo-2^4,2^5,2^6,2^7,2^8,2^9,2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13}, 2^{13a},4^1,4^2,4^3,4^4,4^5,4^6-octadecahidro-1^1H-6-oxa-2(2,5)-pirrolo[2,3-k][1,2 ,4]triazolo[5,1-g][1,4,8]triazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononafano-2^{13}-carboxilato de *tert*-butilo (115 mg, rendimiento de 41 %) como un sólido marrón claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{61}H_{88}N_{12}O_{10}Si$:1177,7; experimental 1177,8.

Paso 16. A una solución de tert-butilo (23Z, 25S, 28S, 210aS, 213aR, 214E, 43S) -11-etil-28-isopropil-12- (2-((S)-1-metoxietil)-5-(4-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-29,8,8-trimetilo -27,210,3,5-tetraoxo-2^4,2^5,2^6,2^7,2^8,2^9,2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13}, 2^{13a},4^1,4^2,4^3,4^4,4^5,4^6-octadecahidro-1^1H-6-oxa-2(2,5)-pirrolo[2,3-k][1,2,4]triazolo [5,1-g][1,4,8]triazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononafano-2^{13}-carboxilato (125 mg, 0,107 mmol) en MeOH (2,0 mL) agitada a temperatura ambiente se añadió Pd(OH)2/C (300 mg). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 40 °C en una atmósfera de H_2 (6 MPa), se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose tert-butilo (25S, 28S, 210aS, 213aR, 43S,Z) -11-etil-28-isopropil-12-(2 -((S)-1-metoxietil)-5-(4-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-29,8,8-trimetil-27,210,3,5-tetraoxo-2^4,2^5,2^6,2^7,2^8,2^9,2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13},2^{13a},2^{14},2^{15},4^1,4^2,4^3,4^4,4^5,4^6-icosahidro-1^1H-6-oxa-2(2,5)-pirrolo[2,3-k][1,2 ,4]triazolo[5,1-g][1,4,8]triazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononafano-2^{13}-carboxilato (101 mg, bruto), que Se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{61}H_{90}N_{12}O_{10}Si$:1179,7; experimental 1179,7.

Paso 17. A una solución de *tert*-butil (2^5*S*,2^8*S*,2^{10a}*S*,2^{13a}*R*,4^3*S*,*Z*)-1^1-etil-28-isopropil-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(4-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-2^9,8,8-trimetil-2^7,2^{10},3,5-tetraoxo-2^4,2^5,2^6,2^7,2^8,2^9,2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13},2^{13a},2^{14},2^{15},4^1,4^2,4^3,4^4,4^5,4^6-icosahidro-1^1*H*-6-oxa-2(2,5)-pirrolo[2,3-*k*][1,2,4]triazolo[5,1-*g*][1,4,8]triazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononaphane-2^{13}-carboxilato (95 mg, bruto) en DMF (2,0 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió CsF (61 mg, 0.40 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h, se calentó a 60 °C durante 3 h y luego se sometió a

enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (5 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparatoria en fase normal se obtuvo *tert*-butil (2^5S,2^8S,$2^{10a}S$,$2^{13a}R$,4^3S,*Z*)-1^1-etil-2^8-isopropil-1^2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-2^9,8,8-trimetil-2^7,2^{10},3,5-tetraoxo-2^4,2^5,2^6,2^7,2^8,2^9,2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13},2^{13a},2^{14},2^{15},4^1,4^2,4^3,4^4,4^5,4^6-icosahidro-1^1*H*-6-oxa-2(2,5)-pirrolo[2,3-*k*][1,2,4]triazolo[5,1-*g*][1,4,8]triazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononaphane-2^{13}-carboxilato (79 mg, rendimiento de 75 % en 2 pasos) como un sólido marrón claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{55}H_{78}N_{12}O_8$:1035,6; experimental 1035,6.

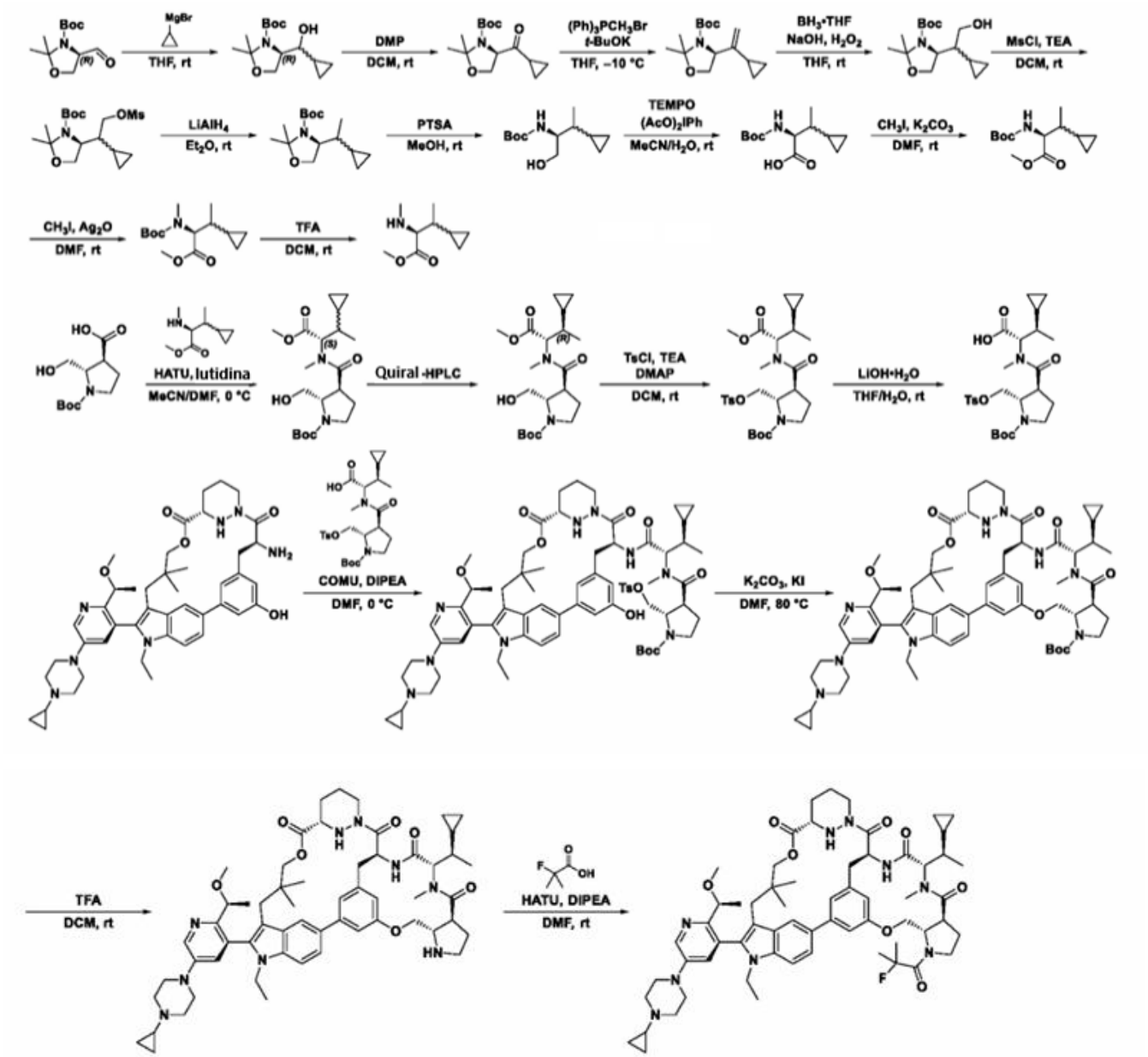
Paso 18. A una solución de tert-butilo (25S, 28S, 210aS, 213aR, 43S,*Z*) -11-etil-28-isopropil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-29,8,8-trimetil-27,210,3,5-tetraoxo-2^4,2^5,2^6,2^7,2^8,2^9,2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13},2^{13a},2^{14},2^{15},4^1,4^2,4^3,4^4,4^5,4^6-icosahidro-1^1H-6-oxa-2(2,5)-pirrolo[2,3-k][1,2,4]triazolo[5,1-g][1,4,8]triazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononafano-2^{13}-carboxilato (77 mg, 0,074 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (38,9 mg, 0,222 mmol) en IPA (1,0 mL) agitados a temperatura ambiente, se añadieron ácido acético (8,93 mg, 0,148 mmol) yNaBH3CN(14,0 mg, 0,222 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 60 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (5 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante CCF preparatoria en fase normal se obtuvo *tert*-butil (2^5S,2^8S,$2^{10a}S$,$2^{13a}R$,4^3S,*Z*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^8-isopropil-2^9,8,8-trimetil-2^7,2^{10},3,5-tetraoxo-2^4,2^5,2^6,2^7,2^8,2^9,2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13},2^{13a},2^{14},2^{15},4^1,4^2,4^3,4^4,4^5,4^6-icosahidro-1^1*H*-6-oxa-2(2,5)-pirrolo[2,3-*k*][1,2,4]triazolo[5,1-*g*][1,4,8]triazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononaphane-2^{13}-carboxilato (50 mg, rendimiento de 63 %) como un sólido marrón claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{58}H_{82}N_{12}O_8$:1075,7; experimental 1075,5.

Paso 19. A una solución agitada de *tert*-butil (2^5S,2^8S,$2^{10a}S$,$2^{13a}R$,4^3S,*Z*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^8-isopropil-2^9,8,8-trimetil-2^7,2^{10},3,5-tetraoxo-2^4,2^5,2^6,2^7,2^8,2^9,2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13},2^{13a},2^{14},2^{15},4^1,4^2,4^3,4^4,4^5,4^6-icosahidro-1^1*H*-6-oxa-2(2,5)-pirrolo[2,3-*k*][1,2,4]triazolo[5,1-*g*][1,4,8]triazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononaphane-2^{13}-carboxilato (50 mg, 0.046 mmol) en DCM

(1,0 mL) a temperatura ambiente se le añadió TFA (200 µL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h, se diluyo con DCM (10 mL) y se concentró a presión reducida, obteniéndose (2^5S,2^8S,2^{10a}S,2^{13a}*R*,4^3*S*,*Z*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^8-isopropil-2^9,8,8-trimetil-2^4,2^5,2^6,2^7,2^8,2^9,2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13},2^{13a},2^{14},2^{15},4^1,4^2,4^3,4^4,4^5,4^6-icosahidro-1^1H-6-oxa-2(2,5)-pirrolo[2,3-*k*][1,2,4]triazolo[5,1-*g*][1,4,8]triazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononaphane-2^7,2^{10},3,5-tetraona (50 mg, bruto) que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{53}H_{74}N_{12}O_6$:975,6; experimental 975,5.

Paso 20. A una solución de (2^5*S*,2^8*S*,2^{10a}*S*,2^{13a}*R*,4^3*S*,*Z*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S) -1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^8-isopropil-2^9,8,8-trimetil-2^4,2^5,2^6,2^7,2^8,2^9,2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13},2^{13a},2^{14},2^{15},4^1,4^2,4^3,4^4,4^5,4^6-icosahidro-1^1H-6-oxa -2(2,5)-pirrolo[2,3-k][1,2,4]triazolo[5,1-g][1,4,8]triazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4 Se añadieron (1,3)-piridazinaciclononafano-2,7,2,10,3,5-tetraona (50 mg, bruto) y DIPEA (66,3 mg, 0,510 mmol) en DMF (2,0 mL) agitados a 0 °C.Ácido -2-metilpropanoico (10,9 mg, 0,102 mmol) y COMU (43,9 mg, 0,102 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O (5 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante HPLC preparativa en fase inversa se obtuvo (2^5*S*,2^8*S*,2^{10a}*S*,2^{13a}*R*,4^3*S*,*Z*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^{13}-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-2^8-isopropil-2^9,8,8-trimetil-2^4,2^5,2^6,2^7,2^8,2^9,2^{10},2^{10a},2^{11},2^{12},2^{13},2^{13a},2^{14},2^{15},4^1,4^2,4^3,4^4,4^5,4^6-icosahidro-1^1*H*-6-oxa-2(2,5)-pirrolo[2,3-*k*][1,2,4]triazolo[5,1-*g*][1,4,8]triazaciclotridecina-1(5,3)-indola-4(1,3)-piridazinaciclononafano-2^7,2^{10},3,5-tetraona (19,2 mg, rendimiento de 39 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{57}H_{79}FN_{12}O_7$: 1063,6; experimental 1063,8. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,90 (m, 8H), 3,44 (m, 1H), 3,31 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,98 (d, J = 8,7 Hz, 8H), 2,79 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,58 – 2,37 (m, 6H), 2,11 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 9,7 Hz, 3H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,46 – 1,35 (m, 4H), 1,30 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,12 – 0,95 (m, 4H), 0,74 (s, 3H), 0,68 – 0,48 (m, 9H), 0,18 (dd, J = 6,6, 4,3 Hz, 2H), 0,10 – 0,02 (m, 5H).

Ejemplo A418. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-6-((*R*)-1-ciclopropiletil)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución agitada de (4R)-4-formil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (20,0 g, 87,2 mmol) en THF (200 mL) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (174 mL, 174 mmol) gota a gota a –78 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (200 mL) a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con

Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose (4R)-4-[ciclopropil(hidroxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (23,3 g, rendimiento de 98%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{14}H_{25}NO_4$:272,2; experimental 272,2.

Paso 2. A una solución agitada de (4R)-4-[ciclopropil(hidroxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (23,3 g, 85,9 mmol) en DCM (200 mL) se añadió periodinano de Dess-Martin (54,6 g, 129 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de $Na_2S_2O_3$ sat. ac. (100 mL) a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ sat. ac. (2 x 200 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose (4R)-4-ciclopropanocarbonil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (16,3 g, rendimiento de 70 %) como un sólido blanco. . LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{14}H_{23}NO_4$:270,2; experimental 270,2.

Paso 3. A una solución agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (53,7 g, 150 mmol) en THF (100 mL) se le añadió t-BuOK (150 mL, 150 mmol) gota a gota a –10 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a –10 °C en una atmósfera de N_2 durante 1 h, después de lo cual se añadió una solución de tert-butil (4R)-4-ciclopropanocarbonil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina- Se añadió gota a gota 3-carboxilato (16,2 g, 60,1 mmol) en THF (60 mL) a –10 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a –10 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de sat. ac NH_4Cl(100 mL) a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose (4S)-4-(1-ciclopropiletenil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (13,7 g, rendimiento de 85 %) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*:[M– C4H8+H] teórica para $C_{15}H_{25}NO_3$:212,1experimental212,0 .

Paso 4. A una solución agitada de (4S)-4-(1-ciclopropiletenil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (13,6 g, 50,9 mmol) en THF (200 mL) se le añadió gota a gota BH_3•THF (254 mL, 254 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se trató con solución acuosa 1 M. NaOH (102 mL, 102 mmol) y H_2O_2 al 30 % (11,5 g, 102 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de MeOH a 0 °C y se diluyó con H_2O (200 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos

orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose (4*S*)-4-(1-ciclopropil-2-hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (13,6 g, rendimiento de 94 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{15}H_{27}NO_4$: 286,2; experimental 286,1.

Paso 5. A una solución agitada de (4S)-4-(1-ciclopropil-2-hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (14,1 g, 49,4 mmol) y TEA (20,6 mL, 148 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió gota a gota MsCl (8,49 g, 74,1 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (100 mL) a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose tert-butil(4S)-4-[1-ciclopropil- 2-(metanosulfoniloxi)etil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (17,5 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*:[M– C_4H_8+H] teórica para $C_{16}H_{29}NO_6S$:308,1; experimental 308,1.

Paso 6. A una solución agitada de (4S)-4-[1-ciclopropil-2-(metanosulfoniloxi)etil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (16,5 g, bruto) en Se añadió Et_2O (150 mL) $LiAlH_4$ 2M (34,1 mL, 68,1 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición gota a gota de EtOAc a 0 °C, se trató con Na_2SO_4•10 H2O, se agitó durante 30 min más a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 50 mL), el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose tert-butil (4S)-4-(1-ciclopropiletil)-2,2. -dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (6,10 g, rendimiento de 49 % en 2 pasos) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*:[M– C4H8+H] teórica para $C_{15}H_{27}NO_3$:214,1; experimental 214,2.

Paso 7. A una solución agitada de (4S)-4-(1-ciclopropiletil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (5,10 g, 18,9 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadió se añadió PTSA (815 mg, 4,73 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante durante la noche a temperatura ambiente y después se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ sat. ac., se concentró a presión reducida y se diluyó con H_2O (100 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose tert-butil N-[(2S)-3-ciclopropil-1-hidroxibutan- 2-il]carbamato (3,00 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M– C_4H_8+H] teórica para

$C_{12}H_{23}NO_3$:174,1experimental174,0 .

Paso 8. A una solución agitada de *N*-[(2*S*)-3-ciclopropil-1-hidroxibutan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (3,00 g, bruto) en ACN (15 mL) y H_2O (15 mL) se le añadió (diacetoxiyodo)benceno (9,27 g, 28,8 mmol) y TEMPO (613 mg, 3,93 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 25 °C y luego se concentró a presión reducida. La mezcla acuosa se acidificó a pH 6 con HCl ac. 1M, se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose ácido (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-ciclopropilbutanoico (2,68 g, rendimiento de 58 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*:[M– C4H8+H] teórica para $C_{12}H_{21}NO_4$: 188,1; experimental 188,1.

Paso 9. A una solución agitada de ácido (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-ciclopropilbutanoico (2,63 g, 10,8 mmol) en DMF (15 mL) se le añadió K_2CO_3 (3,73 g, 27,0 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0 °C en una atmósfera de aire y luego se trató con una solución deCH3I(5,37 g, 37,8 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (20 mL) a 0 °C. La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 60 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose (2S)-2-[(tert-butoxicarbonil)amino]-3-ciclopropilbutanoato de metilo (2,30 g, rendimiento de 83 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*:[M– C4H8+H] teórica para C13H23NO4:202,1; experimental 202,1.

Paso 10. A una solución agitada de (2S)-2-[(tert-butoxicarbonil)amino]-3-ciclopropilbutanoato de metilo (2,30 g, 8,94 mmol) yAg2O(10,4 g, 44,7 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió se añadió MeI (19,0 g, 134 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 4 días en ausencia de luz a temperatura ambiente y luego se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 10 mL) y el filtrado se lavó con salmuera (3 x 70 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]-3-ciclopropilbutanoato de metilo (1.60 g, rendimiento de 66 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*:[M– C4H8+H] teórica para $C_{14}H_{25}NO_4$:216,1; experimental 216,2.

Paso 11. A una solución agitada de (2S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-

ciclopropilbutanoato de metilo (1,60 g, 5,90 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió TFA. (3 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 ha temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir (2S)-3-ciclopropil-2-(metilamino)butanoato de metilo (2,09 g, bruto), que se usó sin más. purificación. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_9H_{17}NO_2$:172,1experimental172,1.

Paso 12. A una solución agitada de ácido (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-carboxílico (786 mg, 3,21 mmol) en ACN (16 mL) se le añadió (2*S*)-3-ciclopropil-2-(metilamino)butanoato de metilo (988 mg, bruto) y 2,6-lutidina (3,43 g, 32,1 mmol) a -20 °C seguido de una solución de HATU (1,71 g, 4,49 mmol) en DMF (1,6 mL) a -20 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y luego la reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de hielo salado a -20 °C. La mezcla acuosa se acidificó a pH 5 con HCl ac. 2 M, se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-3-ciclopropil-1-metoxi-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (461 mg, rendimiento 36 %) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{20}H_{34}N_2O_6$: 399,2; experimental 399,2.

Paso 13. Se purificó (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*)-3-ciclopropil-1-metoxi-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (461 mg, 1,16 mmol) mediante HPLC quiral (columna SC de celulosa CHIRAL ART), obteniéndose el epímero de elución más rápida (2*S*,3*S*)-3-{[(2*S*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metoxi-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (161 mg, rendimiento de 35 %) como un aceite incoloro seguido del epímero de elución más lenta (2*S*,3*S*)-3-{[(2*S*,3*S*)-3-ciclopropil-1-metoxi-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (182 mg, rendimiento de 39 %) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{20}H_{34}N_2O_6$: 399,2; experimental 399,2.

Paso 14. A una solución agitada de tert-butil (2S,3S)-3-{[(2S,3R)-3-ciclopropil-1-metoxi-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}- Se añadieron DMAP (4,45 mg, 0,036 mmol) y una solución de TsCl (312 mg). , 1,64 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (5 mL) a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión

reducida. El residuo se purificó mediante CCF preparativa, obteniéndose tert-butil (2S,3S)-3-{[(2S,3R)-3-ciclopropil-1-metoxi-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-2-{[(4-metilbencenosulfonil)oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato (146 mg, rendimiento de 73 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*:[M–C_4H_8+H] teórica para $C_{27}H_{40}N_2O_8S$:497,2; experimental 497,3.

Paso 15. A una solución agitada de *tert*-butil (2*S*,3*S*)-3-{[(2*S*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metoxi-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-2-{[(4-metilbencensulfonil)oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato (136 mg, 0.246 mmol) en THF (4 mL) se le añadió una solución de LiOH•H_2O (20,7 mg, 0,492 mmol) en H_2O (4 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se acidificó a pH 5 mediante la adición de HCl ac. 2 M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (2S,3R)-2-{1-[(Ácido2S,3S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-{[(4-metilbencenosulfonil)oxi]metil}pirrolidin-3-il]-N-metilformamido}-3-ciclopropilbutanoico (149 mg, bruto) , que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI)*m/z*:[M– C4H8+H] teórica para $C_{26}H_{38}N_2O_8S$:483,1; experimental 483,2.

Paso 16. A una solución agitada de (6^3*S*,4*S*)-4-amino-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-5,7-diona (66.0 mg, 0.086 mmol) y ácido (2*S*,3*R*)-2-{1-[(2*S*,3*S*)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-{[(4-metilbencensulfonil)oxi]metil}pirrolidin-3-il]-*N*-metilformamido}-3-ciclopropilbutanoico (60.5 mg, bruto) en DMF (2 mL) se le añadió DIPEA (447 mg, 3.44 mmol) y COMU (48.1 mg, 0.112 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (3 mL) a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 3 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC obteniéndose *tert*-butil (2*S*,3*S*)-3-(((2*S*,3*R*)-3-ciclopropil-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounDecafano-4-il)amino)-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato (55 mg, rendimiento de 50 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{70}H_{93}N_9O_{12}S$:1284,7; experimental 1284,7.

Paso 17. Una mezcla tert-butil (2S,3S)-3-(((2S,3R)-3-ciclopropil-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-

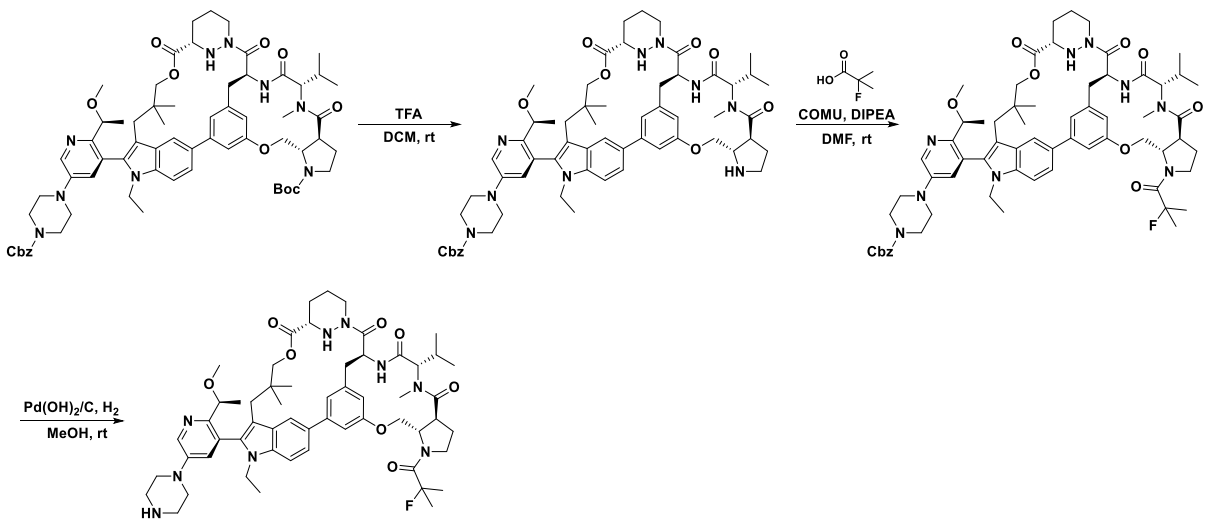
dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-11H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclounde cafano-4-il)amino)-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato (50,0 mg, 0,039 mmol), K_2CO_3 (53,8 mg, 0,390 mmol) y KI (6,46 mg, 0,039 mmol) en DMF (5 mL) se agitaron durante 1 h a 80 °C. La reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O fría (5 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL), se lavó con salmuera (3 x 20 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC obteniéndose *tert*-butil (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-6-((*R*)-1-ciclopropiletil)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato (40 mg, rendimiento de 92 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{63}H_{85}N_9O_9$:1112,6; experimental 1112,7.

Paso 18. A una solución agitada de *tert*-butil (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-6-((*R*)-1-ciclopropiletil)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato (41 mg, 0.037 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió TFA (0.40 mL, 5,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-6-((*R*)-1-ciclopropiletil)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (51 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{58}H_{77}N_9O_7$:1012,6; experimental 1012,7.

Paso 19. A una solución agitada de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-6-((*R*)-1-ciclopropiletil)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (46 mg, bruto) y ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (9.64 mg, 0.090 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió DIPEA (58.7 mg, 0.450 mmol) y HATU (34.6 mg, 0.090 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 40 min a temperatura ambiente

y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (5 mL) a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 3 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-6-((*R*)-1-ciclopropiletil)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (8,0 mg, rendimiento de 22 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{62}H_{82}FN_9O_8$: 1100,6; experimental 1100,8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,29 – 7,08 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,20 – 5,09 (m, 1H), 5,01 – 4,90 (m, 1H), 4,56 – 4,43 (m, 1H), 4,32 – 3,93 (m, 5H), 3,91 – 3,78 (m, 1H), 3,75 – 3,60 (m , 3H), 3,47 – 3,42 (m, 3H), 3,28 – 3,14 (m, 5H), 3,11 – 2,85 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,71 – 2,63 (m, 5H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,12 – 1,94 (m, 2H), 1,93 – 1,78 (m, 2H), 1,76 – 1,56 (m, 5H), 1,51 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,42 (s, 1H), 1,38 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,32 – 1,19 (m, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,78 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,62 – 0,50 (m, 1H), 0,44 (s, 5H), 0,38 – 0,20 (m, 5H), –0,01 (s, 1H), –0,09 (s, 1H).

Ejemplo A423. Síntesis de (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



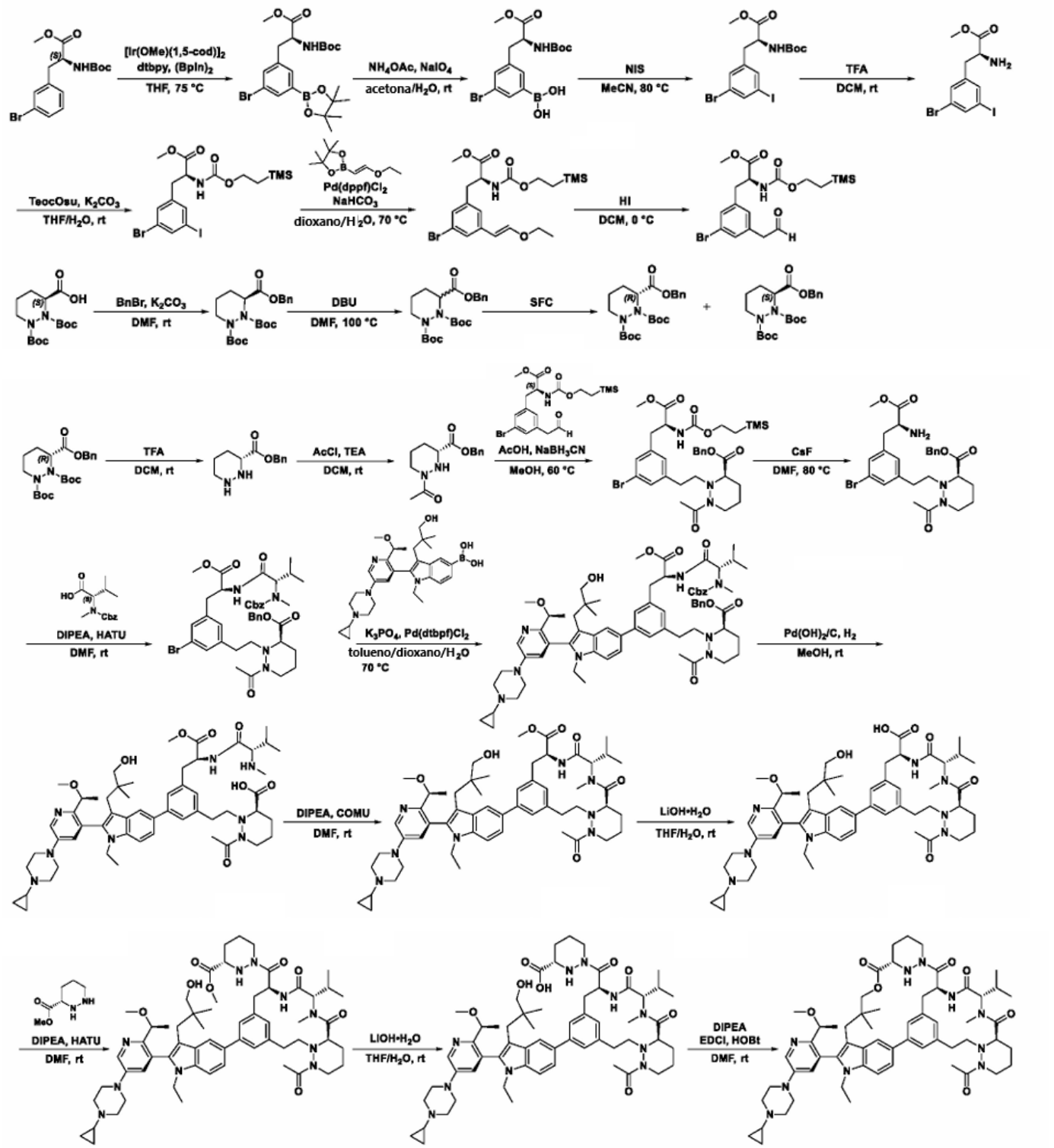
Paso 1. A una solución de *tert*-butil (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-21-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-1-carboxilato (400 mg, 0.339 mmol) en DCM (8,0 mL) agitada a 0 °C se le añadió TFA (8,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (5 mL) y se basificó a pH = 10 mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose benzil 4-(5-((3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontin-21-il)-6-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato (382 mg, bruto) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{61}H_{77}N_9O_9$:1080,6; experimental 1080,6.

Paso 2. A una solución de bencilo 4-(5-((3aS,6S,9S,15S,32aS)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10, 16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-icosahidro-1H,12H-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-c:3',4'-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontin-21-il)-6-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (380 mg, bruto) en DMF (4,0 mL) se agitó a 0 °C se añadieron DIPEA (455 mg, 3,52 mmol), ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (74,6 mg, 0,704 mmol) y COMU (301 mg, 0,704 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido a 0 °C mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase normal se obtuvo bencilo 4-(5-((3aS,6S,9S,15S,32aS)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19, 20,22,32,32a-icosahidro-1H,12H-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-c:3 ',4'-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontin-21-il)-6-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (422 mg, bruto), que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*:[M + H] teórica para $C_{65}H_{82}FN_9O_{10}$:1168,6;

experimental 1169,1.

Paso 3. A una solución de bencilo 4-(5-((3aS,6S,9S,15S,32aS)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-5, 19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20, 22,32,32a-icosahidro-1H,12H-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-c:3', 4'-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontin-21-il)-6-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (420 mg , bruto) en MeOH (5,0 mL) se añadió Pd(OH)2/C (210 mg). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 y se filtró. La torta de filtración se lavó con MeOH (4 x 30 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo (3a*S*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*S*)-22-etil-1-(2-fluoro-2-metilpropanoil)-6-isopropil-21-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[2,3-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (76,1 mg, rendimiento de 22 % en 3 pasos) como un sólido anaranjado claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{57}H_{76}FN_9O_8$: 1034,6; experimental 1034,6; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,72 – 7,57 (m, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18 – 7,02 (m, 1H), 6,76 – 6,53 (m, 1H), 5,36 – 4,91 (m, 1H) , 4,62 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,58 – 3,88 (m, 7H), 3,85 (s, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,10 (s, 2H), 2,96 (s, 5H), 2,72 (m, 3H), 2,56 (s, 7H), 2,48 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,19 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,10 – 1,68 (m, 3H), 1,72 – 1,50 (m, 4H), 1,48 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 1,42 (s, 2H), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,26 – 1,04 (m, 4H), 0,94 (m, 2H), 0,87 (s, 1H), 0,84 – 0,58 (m, 8H), 0,47 (m, 3H).

Ejemplo A424. Síntesis de (4a*R*,7*S*,10*S*,16*S*)-1-acetil-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,6,7,9,10,15,16,19,20,21,23,32,33-hexadecahidro-13*H*-12,16-epimino-24,26-eteno-10,29-metano-27,31-(meteno)piridazino[6,1-*o*]pirrolo[3,4-*z*][1]oxa[7,10,13,16]tetraazaciclotriacontina-5,8,11,17(1*H*,14*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución agitada de (S)-3-(3-bromofenil)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (50,0 g, 140 mmol) y dtbpy (5,62 g, 20,9 mmol) en THF (200 mL) se añadieron [Ir(OMe)(1,5-cod)]2 (2,78 g, 4,19 mmol) y metil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)piridina-2-carboxilato (36,7 g, 140 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durantelanoche a 75 °C y la reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida,

obteniéndose metil (S)-3-(3-bromo-5-(4,4,5). ,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoato (70,0 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*:[M– C4H8+ H] teórica para C21H31BBrNO6:427,1; experimental 427,1.

Paso 2. A una mezcla de (*S*)-3-(3-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (70,0 g, bruto) y $NaIO_4$ (155 g, 723 mmol) en acetona (500 mL) se le añadió una solución de NH_4OAc (55,7 g, 723 mmol) en H_2O (250 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 300 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose (S)-(3-bromo-5-(2- Ácido ((tert-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-3-oxopropil)fenil)borónico (72,0 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{21}H_{21}BBrNO_6$: 424,1; experimental 424,1.

Paso 3. A una solución agitada de ácido (S)-(3-bromo-5-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-3-oxopropil)fenil)borónico (72,0 g, bruto) en Se añadió MeCN (750 mL) y NIS (168 g, 746 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C, se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 100 mL). Después, el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en fase normal, proporcionando (S)-3-(3-bromo-5-yodofenil)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (50,0 g, rendimiento de 74 % en 3 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{15}H_{19}BrINO_4$:483,9; experimental 483,9.

Paso 4. A una solución de (S)-3-(3-bromo-5-yodofenil)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (50,0 g, 103 mmol) en DCM (300 mL) se le añadió TFA (100 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 0 °C y después se acidificó a pH = 8 mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 500 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose metil (S)-2-amino-3-(3-bromo- 5-yodofenil)propanoato (37,0 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{10}H_{11}BrINO_2$: 383,9; experimental 383,8.

Paso 5. A una mezcla de (S)-2-amino-3-(3-bromo-5-yodofenil)propanoatodemetilo (33,0 g, bruto) y K_2CO_3 (35,0 g, 258 mmol) en THF (120 mL) y H_2O (120 mL) se añadió carbonato de 2,2,2-tricloroetilo de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (37,4 g, 129 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se extrajo con EtOAc (3

x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose (S)-3-(3-bromo-5-yodofenil)-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (43,0 g, rendimiento de 84% en 2 pasos) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{16}H_{23}BrINO_4Si$: 528.0 experimental 528,0.

Paso 6. Una mezcla de (S)-3-(3-bromo-5-yodofenil)-2-(((2(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (47,0 g, 89,0 mmol), (E) -2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (19,4 g, 97,9 mmol), $NaHCO_3$ (22,4 g, 267 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (3,91 g, 5,34 mmol) en dioxano (450 mL) y H_2O(150 mL) se agitó durante 3 h a 70 °C. Luego la mezcla de reacción se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose metil (S,E)-3-(3-bromo-5-(2-etoxivinil)fenil)-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)propanoato (34,7 g, rendimiento de 72 %) como un aceite marrón. LCMS (ESI) *m/z*: [M– C2H4+ H] teórica para C20H30BrNO5Si:444,1; experimental 444,1.

Paso 7. A una solución de (S,E)-3-(3-bromo-5-(2-etoxivinil)fenil)-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (10,0 g, 2,12 mmol) en DCM (500 mL) se añadió HI (50 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y después se basificó a pH 8 con mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 500 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose metil (S)-3-(3-bromo-5-(2-oxoetil)fenil)-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)propanoato (8,10 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{18}H_{26}BrNO_5Si$:444,1experimental 444,1.

Paso 8. A una solución de ácido (S)-1,2-bis(tert-butoxicarbonil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (50,0 g, 151 mmol) y K_2CO_3 (62,8 g, 454 mmol) en DMF (500 mL) se añadió bromuro de bencilo (27,0 mL, 227 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (600 mL) at. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 500mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 1.5 L), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose 1,2-di-tert-butil (S)-tetrahidropiridazina-1,2,3-tricarboxilato de 3-bencilo (60,0 g, rendimiento de 94 %) en forma de un color amarillo. sólido. LCMS (ESI)

m/z: [M + Na] teórica para $C_{22}H_{32}N_2O_6$: 443,2; experimental 443,2.

Paso 9. Una solución de 1,2-di-tert-butil (S)-tetrahidropiridazina-1,2,3-tricarboxilato de 3-bencilo (60,0 g, 157 mmol) y DBU (117 mL, 786 mmol) en DMF (660 mL) se agitó durante 12 h a 100 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O(600 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 500mL), se trató con salmuera (3 x 1 l), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose 1,2-di-tert-butil-1,2-diazinano-1,2,3-tricarboxilato de 3-bencilo (45,4 g, rendimiento de 69 %) en forma de un color amarillo. aceite. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{22}H_{32}N_2O_6$: 443,2; experimental 443,2.

Paso 10. Se purificó 1,2-di-tert-butil 1,2-diazinano-1,2,3-tricarboxilato demetilo(45,4 g) mediante prep-SFC obteniéndose el 3-bencilo 1,2-di-di-3-bencilo de elución más rápida. (R)-tetrahidropiridazina-1,2,3-tricarboxilatode tert-butilo(23,3 g, rendimiento de 51%) como un sólido blanco y el 1,2-di-tert-butil (S)-tetrahidropiridazina- de elución más lenta 1,2,3-tricarboxilato (22,1 g, rendimiento de 49 %) como un sólido blanco.LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{22}H_{32}N_2O_6$: 443,2; experimental 443,2.

Paso 11. A una solución de 1,2-di-tert-butilo (R)-tetrahidropiridazina-1,2,3-tricarboxilato de 3-bencilo (11,0 g, 26,2 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió TFA (50 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir (R)-hexahidropiridazina-3-carboxilato de bencilo (12,9 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{12}H_{16}N_2O_2$:221,1; experimental 221,1.

Paso 12. A una solución agitada de (R)-hexahidropiridazina-3-carboxilato de bencilo (12,4 g, bruto) y TEA (15,0 g, 148 mmol) en DCM (120 mL) se le añadió AcCl (2,09 g, 26,7 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a rt y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (3 x 300 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose (R)-1-acetilhexahidropiridazina-3-carboxilato de bencilo (6,20 g, rendimiento de 94 % en 2 pasos) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{14}H_{18}N_2O_3$:263,1; experimental 263,2.

Paso 13. A una solución de (R)-1-acetilhexahidropiridazina-3-carboxilato de bencilo (800 mg, 3,05 mmol) en MeOH (2 mL) se le añadieron AcOH (1,10 g, 18,3 mmol) y (S)-3-carboxilato de metilo. (3-bromo-5-(2-oxoetil)fenil)-2-(((2-

(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)propanoato (8,13 g, bruto). La mezcla resultante se agitó durante 40 min a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió $NaBH_3CN$(3,83 g, 61,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (50 mL), se trató con $NaHCO_3$ sat. ac. (3 x 100 mL), se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose bencil (R)-1-acetil-2-(3-bromo-5-((S)-3-metoxi- 3-oxo-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)propil)fenetil)hexahidropiridazina-3-carboxilato (219 mg, rendimiento de 9,3 %) como color amarillo aceite. LCMS (ESI) *m/z*:[M+H] teórica para $C_{32}H_{44}BrN_3O_7Si$:692,2; experimental 692,2.

Paso 14. A una solución de bencil (R)-1-acetil-2-(3-bromo-5-((S)-3-metoxi-3-oxo-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi) Se añadió carbonil)amino)propil)fenetil)hexahidropiridazina-3-carboxilato (340 mg, 0,492 mmol) en DMF (4 mL) y CsF (374 mg, 2,46 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 80 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se trataron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose bencilo (R)-1-acetil-2-(3-((S)-2-amino-3-metoxi-3-oxopropil)-5-bromofenetil)hexahidropiridazina-3-carboxilato (280 mg, bruto), que se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{26}H_{32}BrN_3O_5$:548,2; experimental 548,1.

Paso 15. A una solución agitada de (R)-1-acetil-2-(3-((S)-2-amino-3-metoxi-3-oxopropil)-5-bromofenetil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de bencilo (280 mg, bruto), DIPEA (662 mg, 5,12 mmol) y N-((benciloxi)carbonil)-N-metil-L-valina (272 mg, 1,02 mmol) en DMF (4 mL) se añadió HATU (292 mg , 0,768 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), se trató con salmuera (3 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose bencil (R)-1-acetil-2-(3-((S)-2-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)(metil) amino)-3-metilbutanamido)-3-metoxi-3-oxopropil)-5-bromofenetil)hexahidropiridazina-3-carboxilato (270 mg, rendimiento de 69 % en 2 pasos) como un aceite amarillo. [L CMS (ESI)*m/z*: [M + H] teórica para C40H49BrN4O8:795,3; experimental 795,3.

Paso 16. A una solución agitada de bencil (R)-1-acetil-2-(3-((S)-2-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-3. -metilbutanamido)-3-metoxi-3-oxopropil)-5-bromofenetil)hexahidropiridazina-3-carboxilato (270 mg, 0,340 mmol) y (S)-(2-(5-(4-

ciclopropilpiperazin-1-il)- Ácido 2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)borónico (273 mg, 0,510 mmol) en dioxano (0,5 mL) y H_2O(0,5 mL) se añadieron K_3PO_4(144 mg, 0,680 mmol) y una solución de Pd(dtbpf)Cl_2 (22,2 mg, 0,034 mmol) en tolueno (1,5 mL). a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 °C en una atmósfera de N_2 y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante CCF preparativa, obteniéndose bencil (R)-1-acetil-2-(3-((S)-2-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino). -3-metilbutanamido)-3-metoxi-3-oxopropil)-5-(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)fenetil)hexahidropiridazina-3-carboxilato (245 mg, rendimiento de 54 %) como color marrón sólido. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{70}H_{90}N_8O_{10}$:1203,7; experimental 1203,7.

Paso 17. A una solución agitada de bencil (R)-1-acetil-2-(3-((S)-2-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-3. -metilbutanamido)-3-metoxi-3-oxopropil)-5-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1 Se añadió $Pd(OH)_2$/C (180 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2, se filtró, la torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 10 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose (R)-1-acetil-2. -(3-(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)-5-((S)-3-metoxi-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)-3-oxopropil) ácido fenetil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (130 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional.LCMS (ESI) *m/z*: [M/2 + H] teórica para $C_{55}H_{78}N_8O_4$:490,3; experimental 490,5.

Paso 18. A una solución agitada de (R)-1-acetil-2-(3-(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)-5-((S)-3-metoxi-2-((S) Se añadió ácido -3-metil-2-(metilamino)butanamido)-3-oxopropil)fenetil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (160 mg, bruto) y DIPEA (211 mg, 1,63 mmol) en DMF (3 mL) COMU (140 mg, 0,326 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose metil (16R,6S,9S)-12-acetil-45-(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)-9-isopropil-10-metilo -8,11-dioxo-11,12,13,14,15,16-hexahidro-7,10-diaza-1(1,6)-piridazina-4(1,3)-bencenocicloundecafano -6-carboxilato (75 mg, rendimiento de 42 % en 2 pasos) como un sólido amarillo. [L CMS (ESI)*m/z*: [M + H] teórica para $C_{55}H_{76}N_8O_7$:961,6; experimental 961,4.

Paso 19. A una solución agitada de metil (16R,6S,9S)-12-acetil-45-(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)-9-isopropil-10-metil-8 ,11-dioxo-1^1,1^2,1^3,1^4,1^5,1^6-hexahidro-7,10-diaza-1(1,6)-piridazina-4(1,3)-bencenacicloundecafano-6 Se añadió -carboxilato (40 mg, 0,042 mmol) y H_2O(1 mL) en THF (1 mL) LiOH.•H_2O (3,49 mg, 0,084 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se acidificó a pH 6 con HCl ac. 1 N. La mezcla acuosa se extrajo con 3:1 vol. DCM:IPA (3 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose (16R,6S,9S)-1^2-acetil-4^5-(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)-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-1^1,1^2,1^3,1^4,1^5,1^6-hexahidro-7,10-diaza- Ácido 1(1,6)-piridazina-4(1,3)-bencenocicloundecafano-6-carboxílico (68 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{54}H_{74}N_8O_7$:947,6; experimental 947,5.

Paso 20. A una solución agitada de (16R,6S,9S)-12-acetil-45-(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)-9-isopropil-10-metil-8, 11-dioxo-11,12,13,14,15,16-hexahidro-7,10-diaza-1(1,6)-piridazina-4(1,3)-bencenacicloundecafano-6- Se añadióHATU(46,6 mg, 0,122 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose metilo (S)-1-((16R,6S,9S)-12-acetil-45-(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)-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo -1^1,1^2,1^3,1^4,1^5,1^6-hexahidro-7,10-diaza-1(1,6)-piridazina-4(1,3)-bencenacicloundecafano-6-carbonil)hexahidropiridazina -3-carboxilato (92,4 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional.[[LCMS (ESI)*m/z*: [M + H] teórica para $C_{60}H_{84}N_{10}O_8$:1073,7; experimental 1073,5.

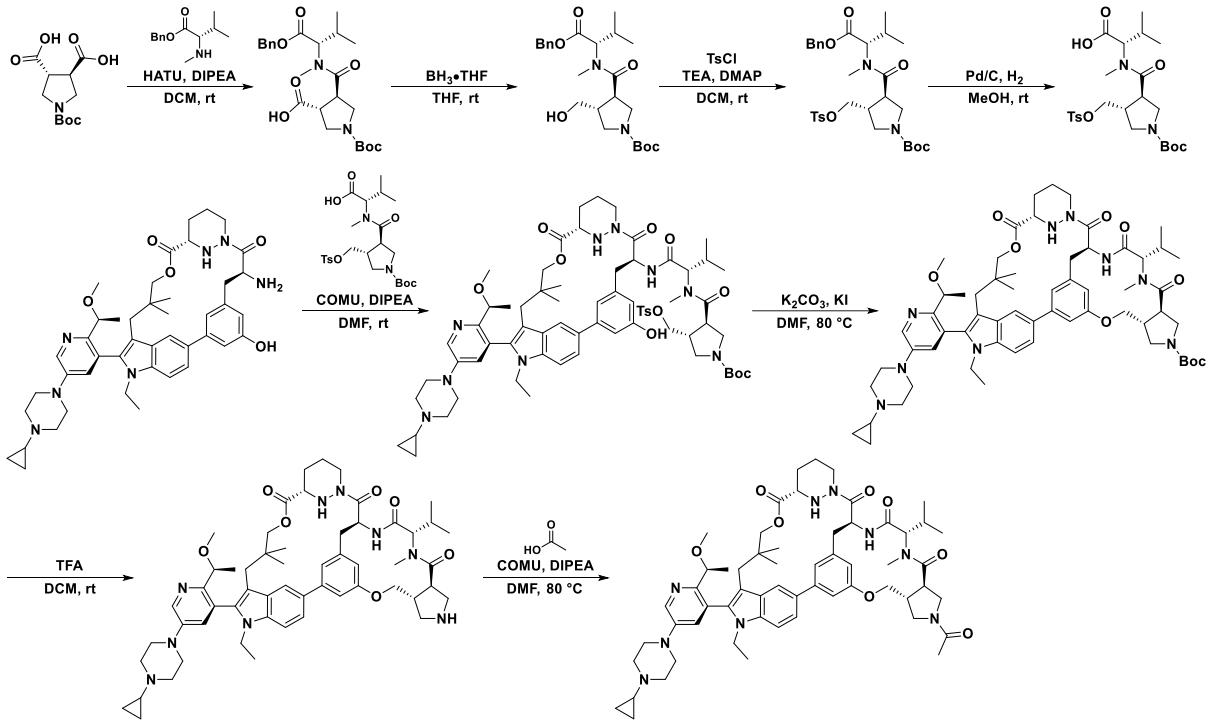
Paso 21. A una solución agitada de metil (*S*)-1-((1^6*R*,6*S*,9*S*)-1^2-acetil-4^5-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-

1*H*-indol-5-il)-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-1^1,1^2,1^3,1^4,1^5,1^6-hexahidro-7,10-diaza-1(1,6)-piridazina-4(1,3)-bencenaciclounde cafano-6-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (90.0 mg, bruto) en H_2O (1 mL) y THF (1 mL) se le añadió LiOH•H_2O (7,04 mg, 0,168 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se acidificó a pH 6 mediante la adición de HCl ac. 1 N. La mezcla acuosa se extrajo con 3:1 vol. DCM:IPA (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose ácido (*S*)-1-((1^6*R*,6*S*,9*S*)-1^2-acetil-4^5-(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)-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-1^1,1^2,1^3,1^4,1^5,1^6-hexahidro-7,10-diaza-1(1,6)-piridazina-4(1,3)-bencenaciclounde cafano-6-carbonil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (90 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{59}H_{82}N_{10}O_8$: 1059,6; experimental 1059,5.

Paso 22. A una solución agitada de (S)-1-((1^{6}R,6S,9S)-1^2-acetil-4^5-(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)-9-isopropil-10- metil-8,11-dioxo-1^1,1^2,1^3,1^4,1^5,1^6-hexahidro-7,10-diaza-1(1,6)-piridazina-4 Se añadieron ácido (1,3)-bencenaciclounde cafano-6-carbonil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (90 mg, bruto) y DIPEA (329 mg, 2,55 mmol) en DCM (9 mL) EDCI (326 mg, 1,70 mmol) y HOBt (115 mg, 0,850 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante durante la noche a temperatura ambiente y después se acidificó a pH 6 mediante la adición de HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (4a*R*,7*S*,10*S*,16*S*)-1-acetil-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,6,7,9,10,15,16,19,20,21,23,32,33-hexadecahidro-13*H*-12,16-epimino-24,26-eteno-10,29-metano-27,31-(meteno)piridazino[6,1-*o*]pirrolo[3,4-*z*][1]oxa[7,10,13,16]tetraazaciclotriacontina-5,8,11,17(1*H*,14*H*)-tetraona (5,7 mg, rendimiento de 16 % en 4 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{59}H_{80}N_{10}O_7$: 1041,6; experimental 1041,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,30 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,23 – 5,14 (m, J = 9,7 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,33 – 4,12 (m, 3H), 4,10 – 3,87 (m, 4H), 3,59 (s , 2H), 3,51 – 3,41 (m, 1H), 3,21 – 3,09 (m, 4H), 3,05 – 2,98 (m, 3H), 2,83 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 2,68 (d, J = 12,2 Hz, 3H), 2,61 (d, J = 5,2 Hz, 7H), 2,35 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,14 – 2,08 (m, 1H), 1,91 (d, J = 12,4 Hz, 5H), 1,77 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,73 – 1,60 (m,

2H), 1,60 – 1,43 (m, 3H), 1,29 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,22 – 1,04 (m, 4H), 1,01 – 0,85 (m, J = 7,0 Hz, 3H), 0,83 – 0,73 (m, J = 7,1 Hz, 1H), 0,71 (d, J = 6,3 Hz, 5H), 0,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,49 (s, 3H), 0,41 – 0,31 (m, 2H), 0,27 (s, J = 3,2, 2,8 Hz, 2H).

Ejemplo A426. Síntesis de (3a*R*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*R*)-2-acetil-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,4-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona



Paso 1. A una solución de ácido (3R,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-3,4-dicarboxílico (1,00 g, 3,86 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió HATU (1,47 g, 3,86 mmol). seguido de (2S)-3-metil-2-(metilamino)butanoato de bencilo (940 mg, 4,24 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL), se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (3R,4R)-4-{[(2S)-1-(benciloxi)- Ácido 3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (1,20 g, rendimiento de 67%) como un sólido breve. LCMS (ESI) *m/z*: [M–C_4H_8+H] teórica para $C_{24}H_{34}N_2O_7$:407,2; experimental 407,2.

Paso 2. A una solución de (3R,4R)-4-{[(2S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-1-(tert- Se añadió ácido butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (1,00 g,

2,16 mmol) en THF (10 mL)BH3.•THF (370 mg, 4,32 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en fase normal obteniéndose tert-butil (3R,4R)-3-{[(2S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato (800 mg, rendimiento 78 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] teórica para $C_{24}H_{36}N_2O_6$: 471,3; experimental 471,2.

Paso 3. A una solución de tert-butil (3R,4R)-3-{[(2S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-4- Se añadieron DMAP (21,8 mg, 0,178 mmol), TsCl (408 mg, 2,14 mmol) y TEA (541 mg, 5,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30-60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con H_2O (3 x 5 mL), se secó con Na_2SO_4, se concentró a presión reducida y se purificó mediante CCF preparativa obteniéndose tert-butilo (3R,4R)-3-{. [(2S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}-4-{[(4-metilbencenosulfonil)oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato (900 mg, rendimiento de 84 %) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [M +H] teórica para $C_{31}H_{42}N_2O_8S$:603,3; experimental 603,3.

Paso 4. A una solución de tert-butil (3R,4R)-3-{[(2S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil}- Se añadió Pd al 10 %/C (799 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. gas. La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante la noche. Después se filtró la mezcla resultante, se lavó la torta de filtración con MeOH (3 x 10 mL) y se concentró el filtrado a presión reducida, obteniéndose (2S)-2-{1-[(3R,4R)-1- Ácido (tert-butoxicarbonil)-4-{[(4-metilbencenosulfonil)oxi]metil}pirrolidin-3-il]-N-metilformamido}-3-metilbutanoico (600 mg, 88%), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M – H] teórica para $C_{24}H_{36}N_2O_8S$:511,2; experimental 511,1.

Paso 5. A una solución de (6^3S,4S)-4-amino-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il) -11-etil-25-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1H-8-oxa-1(5,3) -indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenocicloundecafano-5,7-diona (550 mg, 0,720 mmol) en DMF (6 mL) se añadió DIPEA (3,72 g, 28,8 mmol) seguido por (2S)-2-{1-[(3R,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-{[(4-metilbencenosulfonil)oxi]metil}pirrolidin-3-il]-N- ácido metilformamido}-3-metilbutanoico (443 mg, 0,864 mmol) y COMU (339 mg, 0,792 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose tert-

butil (3R,4R)-3-(((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-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-indola- 6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-4-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato (800 mg, rendimiento de 84 %) como un sólido anaranjado. LCMS (ESI) *m/z*: [M/2+ 2H] teórica para $C_{68}H_{91}N_9O_{12}S$:629,8; experimental 630,2.

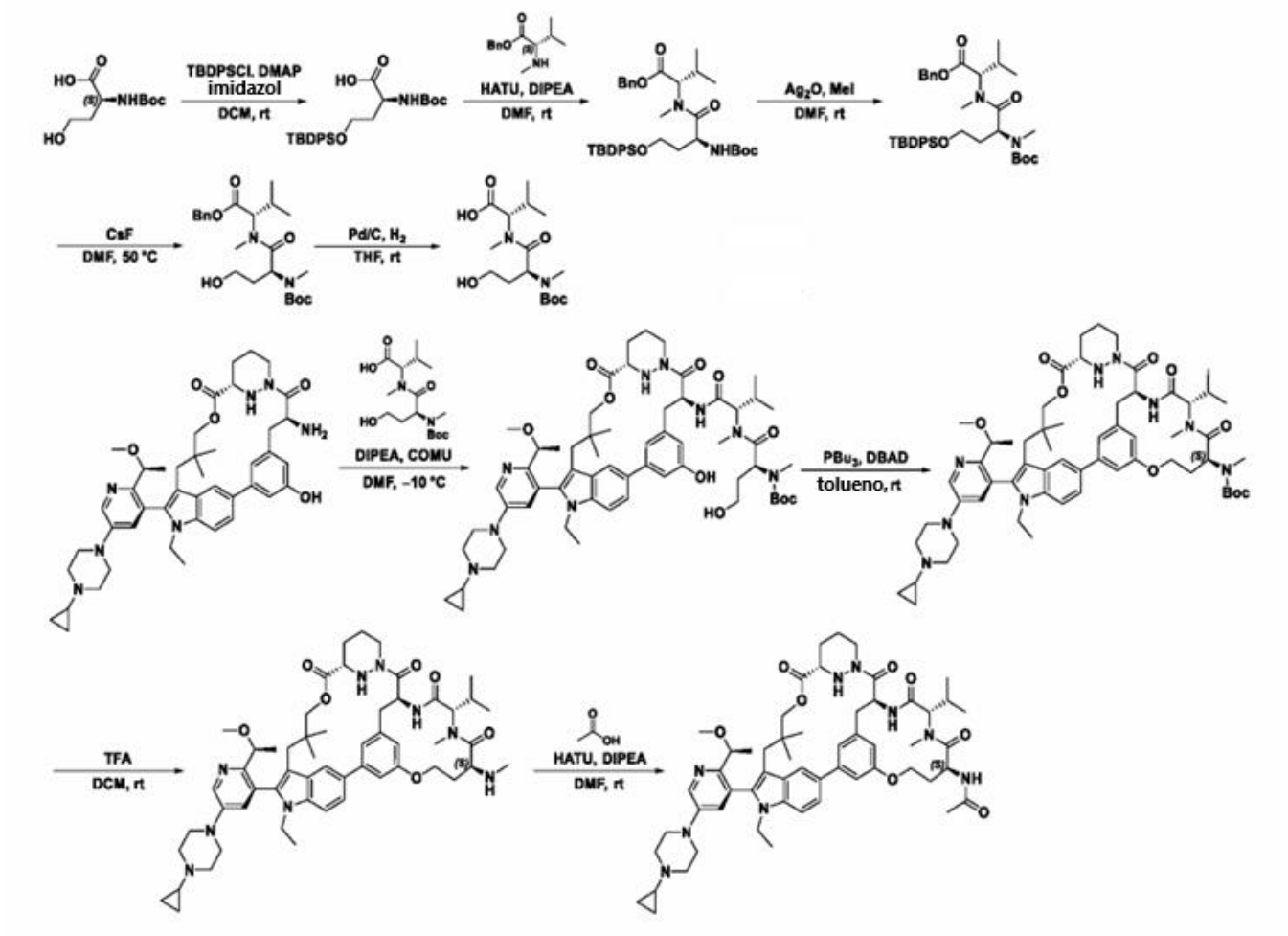
Paso 6. A una solución de *tert*-butil (3*R*,4*R*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenaciclоundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-4-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato (210 mg, 0.167 mmol) en DMF (2,1 mL) a temperatura ambiente se le añadió KI (27.7 mg, 0.167 mmol) y K_2CO_3 (231 mg, 1.67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con MeCN (2 x 2 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose *tert*-butil (3a*R*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*R*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-octadecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,4-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-2(3*H*)-carboxilato (154 mg, rendimiento de 76 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{61}H_{83}N_9O_9$: 1086,6; experimental 1086,8.

Paso 7. A una solución agitada de (3a*R*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*R*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-4,7,10,16-tetraoxo-3a,4,5,6,7,8,9,10,13,14,15,16,18,19,20,22,32,32a-octadecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,4-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-2(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0.184 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió TFA (0,4 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se sometió a enfriamiento rápido con H2Oa0°C. La mezcla acuosa se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ sat. ac., se extrajo con DCM (3 x 5 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose (3a*R*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*R*)-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,4-*c*:3',4'-

v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (215 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{56}H_{75}N_9O_7$: 986,6; experimental 986,6.

Paso 8. A una solución de (3aR, 6S, 9S, 15S, 32aR) -21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil) piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a -tetradecahidro-1H,12H-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,4-c:3',4'-v] [1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2H,13H)-tetraona (97 mg, bruto) en DMF DIPEA (127 mg, 0,980 mmol) seguido por ácido acético (11,8 mg, 0,296 mmol) y COMU (54,8 mg, 0,127 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (5 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (3a*R*,6*S*,9*S*,15*S*,32a*R*)-2-acetil-21-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-22-etil-6-isopropil-5,19,19-trimetil-3,3a,5,6,8,9,14,15,18,19,20,22,32,32a-tetradecahidro-1*H*,12*H*-11,15-epimino-23,25-eteno-9,28-metano-26,30-(meteno)dipirrolo[3,4-*c*:3',4'-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-4,7,10,16(2*H*,13*H*)-tetraona (44 mg, 0,0428 mmol rendimiento de 52 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{58}H_{77}N_9O_8$: 1028,6; experimental 1028,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ δ 8,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,29 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 1H), 7,52 – 7,47(m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 – 7,05 (m, 2H), 6,72 – 6,63 (m, 1H), 5,20 – 5,12 (m, 2H), 4,78 – 4,69 (m, 1H), 4,43 – 4,34 (m, 1H), 4,26 – 3,94 (m, 6H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 3,45 – 3,40 (m, 1H), 3,26 – 3,10 (m, 6H), 3,09 – 3,02 (m, 3H), 2,91 – 2,67 (m, 5H), 2,66 – 2,56 (m, 7H), 2,54 – 2,46 (m , 1H), 2,04 – 1,95 (m, 2H), 1,90 (d, J = 18,4 Hz, 3H), 1,80 – 1,74 (m, 1H), 1,70 – 1,61 (m, 1H), 1,62 – 1,56 (m, 1H), 1,54 – 1,42 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,87 (q, J = 10,4, 8,7 Hz, 3H), 0,81 – 0,71 (m, 6H), 0,67 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,50 – 0,31 (m, 5H), 0,30 – 0,23 (m, 2H).

Ejemplo A428. Síntesis de *N*-((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-5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23-octadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontin-21-il)acetamida



Paso 1. A una solución de ácido (2S)-2-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxibutanoico (15,0 g, 68,4 mmol) en DCM (150 mL) se le añadieron imidazol (11,6 g, 170 mmol), TBDPSCl (28,2 g, 103 mmol) y DMAP (1,67 g, 13,7 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se extrajo con DCM (3 x 1 l), se trató con salmuera (3 x 2 l), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose Ácido (2S)-2-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-[(tert-butildifenilsilil)oxi]butanoico (30,0 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI)*m/z*: [M+ H] teórica para $C_{25}H_{35}NO_5Si$:458,2; experimental 458,1.

Paso 2. A una solución de ácido (2S)-2-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-[(tert-butildifenilsilil)oxi]butanoico (30,0 g, bruto) y bencil(2S)-3-metil-2-(metilamino)butanoato (14,5 g, 65,6 mmol) en DMF (100 mL) DIPEA (84,7 g, 656 mmol) y HATU (32,4 g, 85,2 mmol) en DMF (200 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 1 L) y los extractos orgánicos combinados se trataron con salmuera (3 x 2 L), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose bencilo (2S)-2-[(2S)-2-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-[(tert-butildifenilsilil)oxi]-N-metilbutanamido] -3-metilbutanoato (30,6 g, rendimiento de 68 % en 2 pasos) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{23}H_{36}N_2O_6$:661,4; experimental 661,3.

Paso 3. A una solución de (2S)-2-[(2S)-2-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-[(tert-butildifenilsilil)oxi]-N-metilbutanamido]-3-metilbutanoato (30,6 g, 46,3 mmol) yAg2O(53,7 g, 231 mmol) en DMF (120 mL) se le añadió MeI (197 g, 1390 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 30 °C y luego se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 1 l). El filtrado se trató con salmuera (3 x 2 l), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-*N*-metilbutanamido]-3-metilbutanoato de bencilo (29,0 g, rendimiento de 77 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{39}H_{54}N_2O_6Si$: 675,4; experimental 675,3.

Paso 4. A una solución de (2S)-2-[(2S)-2-[(tert-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-[(tert-butildifenilsilil)oxi]-N-metilbutanamido]-3-metilbutanoato de bencilo (28,8 g, 42,7 mmol) en DMF (288 mL) se le añadió CsF (32,4 g, 213 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 1 L) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 2 L), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose bencilo (2S)-2-[(2S)-2-[(tert-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-hidroxi-N-metilbutanamido]-3-butanoato de metilo (4,50 g, rendimiento de 24 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{23}H_{36}N_2O_6$:437,3; experimental 437,1.

Paso 5. A una solución de (2S)-2-[(2S)-2-[(tert-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-hidroxi-N-metilbutanamido]-3-metilbutanoato (3,98 g, 9,12 mmol) en THF (40 mL) se añadió Pd al 10%/C (2,00 g) en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 y luego se filtró, la torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 100 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose (2S)-2. Ácido -[(2S)-2-[(tert-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-hidroxi-N-metilbutanamido]-3-metilbutanoico (3,0 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{16}H_{30}N_2O_6$:347,2; experimental 347,1.

Paso 6. A una solución de (6^3S,4S)-4-amino-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il) -1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^1H-8-oxa-1(5,3) -indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenocicloundecafano-5,7-diona (3,46 g, 4,53

mmol) en DMF (15 mL) se añadió DIPEA (23,4 g, 181 mmol) y Ácido (2S)-2-[(2S)-2-[(tert-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-hidroxi-N-metilbutanamido]-3-metilbutanoico (2,04 g, bruto) seguido de una solución de COMU (2,52 g, 5,89 mmol) en DMF (20 mL) a –15 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a –10 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL), se trató con salmuera (3 x 300 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose tert-butil ((2S)-1-(((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-12-(5-(4-ciclopropilpiperazina). -1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-1^{1}H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenocicloundecafano -4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)-4-hidroxi-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato (3,10 g, rendimiento de 56 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{60}H_{85}N_9O_{10}$: 1092,6; experimental 1092,9.

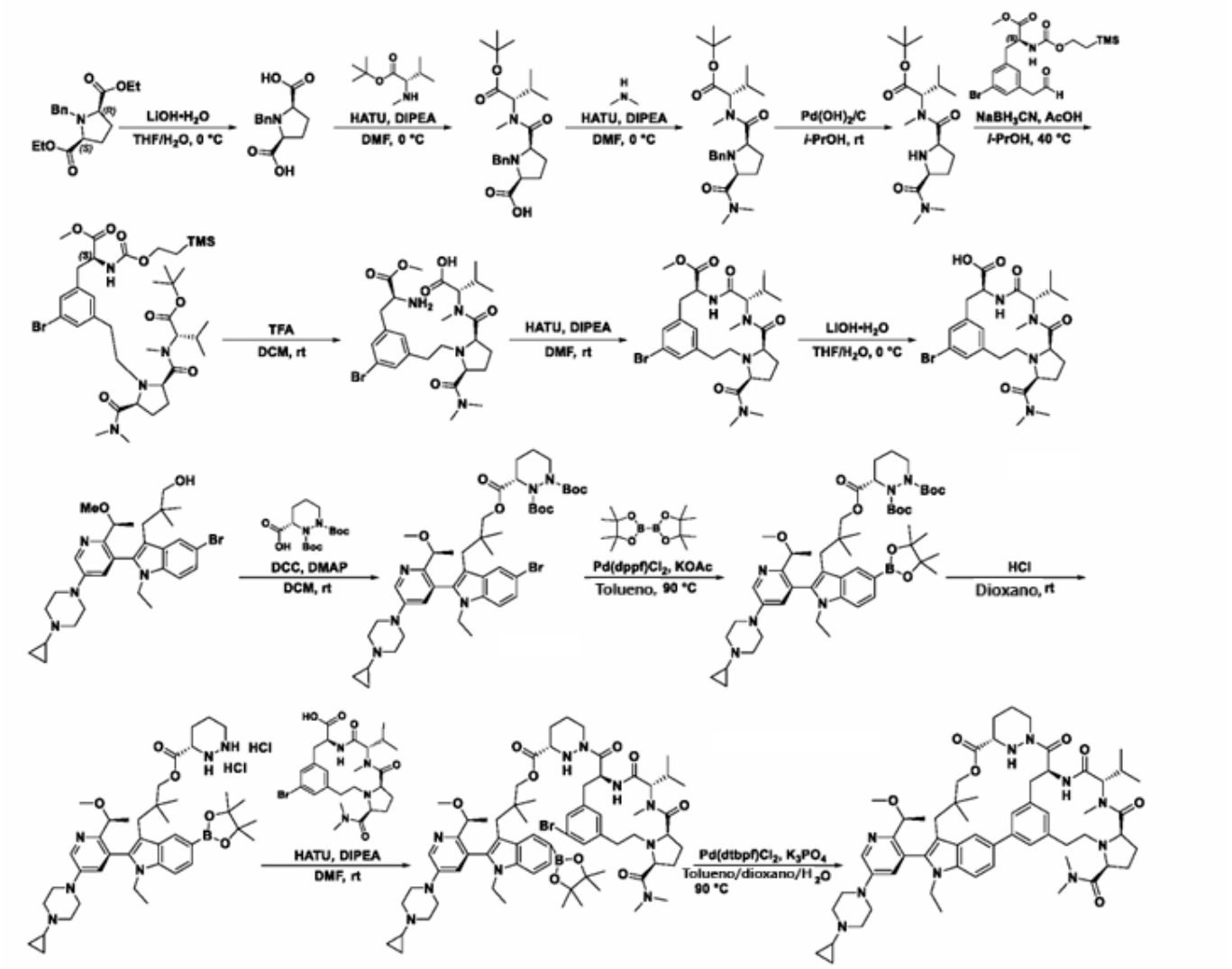
Paso 7. A una solución de tert-butilo ((2S)-1-(((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)- 2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-2^5-hidroxi-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahidro-11H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)-4-hidroxi-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato (3,20 g, 2,93 mmol) en tolueno (10 mL). se añadió tributilfosfina (2,96 g, 14,6 mmol) seguido de una solución de DBAD (3,37 g, 14,6 mmol) en tolueno (22 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y luego se enfrió mediante la adición de hielo salado (600 mL) a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 400 mL) y los extractos orgánicos combinados se trataron con salmuera (3 x 300 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose tert-butil ((9S, 15S, 18S, 21S)-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-2,4,5,6,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23-octadecahidro-8H-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29- (meteno)pirrolo[3,4-v][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontin-21-il)(metil)carbamato (2,10 g, rendimiento de 58 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{60}H_{83}N_9O_9$:1074,6; experimental 1074,7.

Paso 8. A una solución de *tert*-butil ((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-5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23-octadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontin-

21-il)(metil)carbamato (165 mg, 0.154 mmol) en DCM (1,2 mL) se le añadió TFA (0,4 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se diluyó con DCM (10 mL) y se basificó a pH 8 mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. ac. La fase acuosa se extrajo además con DCM (3 x 5 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose (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-5,5,19-trimetil-21-(metilamino)-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23-tetradecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-8,14,17,20(21*H*)-tetraona (150 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{55}H_{75}N_9O_7$: 974,6; experimental 974,5.

Paso 9. A una solución 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-5,5,19-trimetil-21-(metilamino)-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,18,19,22,23-tetradecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontina-8,14,17,20(21*H*)-tetraona (70.0 mg, bruto) en DMF (1 mL) se le añadió DIPEA (92.9 mg, 0.720 mmol), ácido acético (5.61 mg, 0.094 mmol) y HATU (35.5 mg, 0.094 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se trataron con salmuera (3 x 5 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose *N*-((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-5,5,19-trimetil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23-octadecahidro-8*H*-9,13-epimino-1,30-eteno-15,27-metano-25,29-(meteno)pirrolo[3,4-*v*][1,18]dioxa[6,9,12]triazaciclotriacontin-21-il)acetamida (19,4 mg, rendimiento de 27 % en 2 pasos) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{56}H_{75}N_9O_8$: 1016,6; experimental 1016,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 – 8,30 (m, 2H), 8,15 – 7,85 (m, 1H), 7,85 – 7,65 (m, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 1H), 7,50 – 7,30 (m, 1H), 7,28 – 6,91 (m, 1H), 6,88 – 6,54 (m, 1H), 5,60 – 5,10 (m, 3H), 4,96 – 4,69 (m, 1H), 4,65 – 4,40 (m, 1H), 4,36 – 3,90 (m, 6H), 3,88 – 3,55 (m, 3H), 3,31 – 3,14 (m, 4H), 3,10 – 3,00 (m, 3H), 2,95 – 2,72 (m, 7H), 2,70 – 2,54 (m, 6H), 2,36 – 2,18 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 4H), 1,89 – 1,69 (m, 3H), 1,68 – 1,45 (m, 3H), 1,41 – 1,23 (m, 3H), 1,10 – 0,89 (m, 3H), 0,89 – 0,64 (m, 9H), 0,59 – 0,48 (m, 3H), 0,47 – 0,37 (m, 2H), 0,34 – 0,20 (m, 2H).

Ejemplo A432. Síntesis de (9*S*,15*S*,18*S*,20a*R*,23*S*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-*N*,*N*,5,5,19-pentametil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,17,18,19,20,20a,21,22,23,25,26-icosahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,32-eteno-15,29-metano-27,31-(meteno)dipirrolo[2,1-o:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13,16]tetraazaciclotriacontina-23-carboxamida



Paso 1. A una solución de (2R,5S)-1-bencilpirrolidin-2,5-dicarboxilato de dietilo (2,00 g, 6,55 mmol) en THF (10 mL) yH_2O(10 mL) se le añadió LiOH.•H_2O (1,10 g, 26,2 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y después se acidificó a pH 6 mediante la adición de HCl ac. 1 N. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose (2R,5S)- Ácido 1-bencilpirrolidin-2,5-dicarboxílico (1,50 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{13}H_{15}NO_4$: 250,1; experimental 250,3.

Paso 2. A una solución de ácido (2R,5S)-1-bencilpirrolidin-2,5-dicarboxílico (1,50 g, bruto) y (2S)-3-metil-2-(metilamino)butanoato de tert-butilo (1,01 g, 5,42 mmol) en DMF (15 mL) se añadieron HATU (2,75 g, 7,22 mmol) y DIPEA (2,33 g, 18,1 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (2S,5R)-1-bencil-5-(((S)-1-(tert-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il) Ácido (metil)carbamoil)pirrolidin-2-carboxílico (960 mg, rendimiento de 35 % en 2 pasos) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{23}H_{34}N_2O_5$: 419,3; experimental 419,4.

Paso 3. A una solución de (2S,5R)-1-bencil-5-(((S)-1-(tert-butoxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidina Se añadieron ácido -2-carboxílico (960 mg, 2,29 mmol) y sal de dimetilamina HCl (374 mg, 4,59 mmol) en DMF (10 mL) HATU (1,74 g, 4,59 mmol) y DIPEA (1,48 g, 11,5 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose N-((2R,5S)-1-bencil-5-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-2-carbonil)-N-metil-L-valinato de *tert*-butilo (840 mg), rendimiento de 82%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{25}H_{39}N_3O_4$: 446,3; experimental 446,4.

Paso 4. A una solución de N-((2R,5S)-1-bencil-5-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-2-carbonil)-N-metil-L-valinato de tert-butilo (830 mg, 1,86 mmol) en i-Se añadió PrOH (8 mL) al 10% Pd(OH)2/C (829 mg) en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 y luego se filtró a través de un lecho de Celite. La torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 30 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose tert-butil N-((2R,5S)-5-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-2-carbonil)-N-.-L-valinato de metilo (700 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{18}H_{33}N_3O_4$: 356,3; experimental 356,2.

Paso 5. A una solución de N-((2R,5S)-5-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-2-carbonil)-N-metil-L-valinato de tert-butilo (1,03 g, bruto) y (S)-3 de metilo Se añadió AcOH -(3-bromo-5-(2-oxoetil)fenil)-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)propanoato (1,67 g, bruto) en i-PrOH (10 mL). (522 mg, 8,69 mmol) y $NaBH_3CN$ (546 mg, 8,69 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante

se agitó durante la noche a 40 °C y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose tert-butil N-((2R,5S)-1-(3-bromo-5-((S)-3-metoxi-3-oxo-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)propil)fenetil)-5-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-2-carbonil)-N-metil-L-valinato (1,40 g, rendimiento de 65 % en 2 pasos) en color amarillo aceite. LCMS (ESI)*m/z*: [M+H] teórica para $C_{36}H_{59}BrN_4O_8Si$: 783,3; experimental 783,4.

Paso 6. A una solución de tert-butilo N-((2R,5S)-1-(3-bromo-5-((S)-3-metoxi-3-oxo-2-(((2-(trimetilsililo) Se añadió etoxi)carbonil)amino)propil)fenetil)-5-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-2-carbonil)-N-metil-L-valinato (1,40 g, 1,79 mmol) en DCM (14 mL) y TFA (14 mL). a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se diluyó con tolueno (30 mL) y se concentró a presión reducida, obteniéndose N-((2R,5S)-1-(3-((S)-2. -amino-3-metoxi-3-oxopropil)-5-bromofenetil)-5-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-2-carbonil)-N-metil-L-valina (2,00 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{26}H_{39}BrN_4O_6$: 583,2; experimental 583,1.

Paso 7. A una solución de N-((2R,5S)-1-(3-((S)-2-amino-3-metoxi-3-oxopropil)-5-bromofenetil)-5-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-2-carbonil)-N-metil-L-valina (2,00 g, bruto) y DIPEA (4,43 g, 34,3 mmol) en DMF (200 mL) se le añadió HATU (2,61 g, 6,85 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_20 (300 mL) a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 200 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose metil (1^2R,1^5S,6S,9S)-4^5-bromo-1^5-(dimetilcarbamoil)-9-isopropil-10-metil-8 ,11-dioxo-7,10-diaza-1(1,2)-pirrolidin-4(1,3)-bencenaciclоundecafano-6-carboxilato (450 mg, rendimiento de 44 % en 2 pasos) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{26}H_{37}BrN_4O_5$: 565,1; experimental 565,2.

Paso 8. A una solución agitada de metil (1^2R,1^5S,6S,9S)-4^5-bromo-1^5-(dimetilcarbamoil)-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-7, Se añadió 10-diaza-1(1,2)-pirrolidin-4(1,3)-bencenociclоundecafano-6-carboxilato (450 mg, 0,796 mmol) enH_2O(3 mL) y THF (3 mL) LiOH.•H_2O (66,8 mg, 1,59 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se acidificó a pH 6 mediante la adición de HCl ac. 1 N. La

mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose ácido (1^2R,1^5S,6*S*,9*S*)-4^5-bromo-1^5-(dimetilcarbamoil)-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-7,10-diaza-1(1,2)-pirrolidin-4(1,3)-bencenaciclounDecafano-6-carboxílico (251 mg, rendimiento de 53 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*:[M + H] teórica para $C_{25}H_{35}BrN_4O_5$: 551,2; experimental 551,2.

Paso 9. A una solución agitada de (S)-3-(5-bromo-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (10,0 g, 17,6 mmol) y ácido (S)-1,2-bis(tert-butoxicarbonil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (6,96 g, 21,1 mmol) en DCM (100 mL) se añadieron DMAP (210 mg, 1,76 mmol) y DCC (5,43 g, 26,3 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (100 mL). La fase acuosa se extrajo además con DCM (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose 3-(3-(5-bromo-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3- (il)-1-etil-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil)1,2-di-tert-butil-(S)-tetrahidropiridazina-1,2,3-tricarboxilato (15,0 g, rendimiento de 87 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*:[M+H] teórica para $C_{45}H_{65}BrN_6O_7$: 881,4; experimental 881,4.

Paso 10. A una solución de 3-(3-(5-bromo-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil(3,30 g, 3,74 mmol)y4,4,5-trimetil-2-(4,4,5-trimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,27 g, 5,61 mmol) en tolueno (30 mL) se añadieron KOAc (734 mg, 7,48 mmol) y Pd(dppf)Cl2 (305 mg, 0,374 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C en una atmósfera de N_2 y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (20 mL) a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal, obteniéndose 1,2-di-tert-butil 3-(3-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2, 2-dimetilpropil)-(S)-tetrahidropiridazina-1,2,3-tricarboxilato (2,60 g, rendimiento 75 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{51}H_{77}BN_6O_9$: 929,6; experimental 929,3.

Paso 11. A una solución de 1,2-di-tert-butilo 3-(3-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil) (SSe añadió HCl en 1,4-dioxano (solución 4 M, 10 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida, obteniéndose 3-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridina-3-il)-1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-diclorhidrato de dimetilpropil-(S)-hexahidropiridazina-3-carboxilato (980 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M+ H] teórica para $C_{41}H_{61}BN_6O_5$: 729,5; experimental 729,4.

Paso 12. A una solución agitada de 3-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-5-(4, (S)-hexahidropiridazina-3-carboxilato de 4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (200 mg, bruto) , DIPEA (355 mg, 2,74 mmol) y (12R,15S,6S,9S)-45-bromo-15-(dimetilcarbamoil)-9-isopropil-10-metil-8,11-Se añadió ácido dioxo-7,10-diaza-1(1,2)-pirrolidin-4(1,3)-bencenocicloundecafano-6-carboxílico (227 mg, 0,411 mmol) en DMF (3 mL) HATU (156 mg, 0,411 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y luego se sometió a enfriamiento rápido mediante la adición de H_2O (15 mL) a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en fase normal, obteniéndose 3-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)- 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil-(S)- 1-((1^{2}R, 1^{5}S, 6S, 9S) -4^5-bromo-1^5-(dimetilcarbamoil)-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-7,10-diaza -1(1,2)-pirrolidin-4(1,3)-bencenocicloundecafano-6-carbonil)hexahidropiridazina-3-carboxilato (266 mg, rendimiento de 51 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M+H] teórica para $C_{66}H_{94}BBrN_{10}O_9$: 1261,7; experimental 1261,6.

Paso 13. A una solución de 3-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-5-(4,4 ,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil-(S)-1-((12R,15S,6S,9S)-45-bromo-15-(dimetilcarbamoil)-9-isopropil-10-metil-8,11-dioxo-7,10-diaza-1(1,2)-pirrolidin-4(1,3)-bencenacicloundecafano-6-carbonil)hexahidropiridazina-3-carboxilato (285 mg, 0,226 mmol) en dioxano (1,5 mL), H_2O (1,5 mL) y tolueno (4,5 mL) a temperatura ambiente se le añadió K_3PO_4 (95,9 mg, 0,452 mmol) y $Pd(dtbpf)Cl_2$ (29,4 mg, 0,045 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C en una atmósfera de N_2 y después se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 15 mL) y el filtrado se trató

con H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa, obteniéndose (9*S*,15*S*,18*S*,20a*R*,23*S*)-3-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2-etil-18-isopropil-*N*,*N*,5,5,19-pentametil-8,14,17,20-tetraoxo-2,4,5,6,9,10,11,12,15,16,17,18,19,20,20a,21,22,23,25,26-icosahidro-8*H*,14*H*-9,13-epimino-1,32-eteno-15,29-metano-27,31-(meteno)dipirrolo[2,1-o:3',4'-*z*][1]oxa[7,10,13,16]tetraazaciclotriacontina-23-carboxamida (30,6 mg, rendimiento de 13%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] teórica para $C_{60}H_{82}N_{10}O_7$: 1055,6; experimental 1055,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (br s, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,34 – 5,05 (m, 2H), 4,68 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,26 – 3,95 (m, 5H), 3,69 – 3,58 (m, 5H), 3,22 – 3,10 (m, 10H), 3,01 (s, 4H), 2,79 – 2,68 (m, 7H), 2,44 (br s, 5H), 2,21 – 2,03 (m, 2H), 2,01 – 1,70 (m, 6H), 1,66 – 1,37 (m, 3H), 1,33 – 1,10 (m, 4H), 0,92 (s, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,79 (d, *J* = 6,7 Hz, 4H), 0,72 – 0,57 (m, 5H), 0,48 (s, 3H), 0,37 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 0,27 (s, 2H).

Tabla 3: Compuestos ilustrativos preparados con métodos de la presente invención

Nota: Los valores pueden diferir levemente de los valores experimentals en otras partes de esta solicitud debido a diferentes mediciones y redondeos.

Ej. n.°	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] teórica	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] experimental
A1	916,5	916,4
A2	999,6	999,5
A3	914,5	914,6
A4	1002,6	1002,4
A5	1000,6	1000,7
A6	918,5	918,4
A7	918,5	918,5
A8	918,5	918,4
A9	973,5	973,3
A10	973,5	973,5
A11	973,5	973,5
A12	942,5	942,5
A13	942,5	942,5
A14	956,5	956,5
A15	956,5	956,5
A16	930,5	930,5
A17	930,5	930,5
A18	930,5	930,5
A19	930,5	930,5
A20	950,5	950,5
A21	950,5	950,4
A22	1014,6	1014,6
A23	904,5	904,5
A24	1014,6	1014,7
A25	944,5	945,2
A26	944,5	944,8
A27	990,6	990,7

Ej. n.°	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] teórica	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] experimental
A28	920,5	920,5
A29	933,5	933,5
A30	932,5	932,5
A31	967,5	967,3
A32	934,5	934,4
A33	1002,6	1002,5
A34	973,5	973,5
A35	930,5	930,5
A36	987,6	987,5
A37	947,5	947,5
A38	975,6	975,4
A39	967,5	967,4
A40	967,5	967,3
A41	960,5	960,5
A42	1002,6	1002,5
A43	892,5	892,8
A44	1032,6	1032,7
A45	1016,6	1016,7
A46	1044,6	1044,8
A47	1071,5	1071,3
A48	1028,6	1028,6
A49	1057,6	1057,5
A50	1072,6	1072,7
A51	1016,6	1016,5
A52	1068,6	1068,7
A53	1073,6	1073,7
A54	1075,6	1075,6

Ej. n.°	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] teórica	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] experimental
A55	1055,6	1055,4
A56	1087,6	1087,4
A57	1058,6	1058,8
A58	1069,6	1069,8
A59	1065,6	1065,3
A60	1065,6	1065,9
A61	1065,6	1065,4
A62	975,5	975,5
A63	989,5	989,3
A64	973,5	973,3
A65	971,5	971,5
A66	989,5	989,3
A67	944,5	944,5
A68	970,5	970,4
A69	1031,6	1031,9
A70	976,5	976,5
A71	960,5	960,4
A72	1058,6	1058,5
A73	1071,5	1071,8
A74	1032,6	1032,7
A75	1018,6	1018,5
A76	1060,6	1061,3
A77	1078,6	1078,9
A78	1054,6	1055,3
A79	1043,6	1044,1
A80	1042,6	1042,6
A81	1034,6	1035,0

Ej. n.°	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] teórica	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] experimental
A82	1058,6	1059,0
A83	1058,6	1059,5
A84	1057,6	1057,9
A85	1042,6	1043,2
A86	1032,6	1033,2
A87	1058,6	1060,0
A88	1060,6	1061,5
A89	1030,6	1031,1
A90	1042,6	1043,2
A91	1030,6	1031,0
A92	1042,6	1042,9
A93	1078,6	1079,0
A94	1087,6	1087,5
A95	1072,6	1072,9
A96	1073,6	1073,6
A97	1044,6	1044,5
A98	1044,6	1045,1
A99	1055,6	1056,1
A100	1046,6	1047,9
A101	1046,6	1047,1
A102	1052,6	1053,0
A103	1044,6	1044,9
A104	1068,6	1068,9
A105	1084,6	1085,0
A106	1060,6	1061,0
A107	1070,6	1070,9
A108	1052,6	1053,0
A109	1046,6	1047,0
A110	1060,6	1061,0
A111	1056,6	1057,1
A112	1092,6	1093,1
A113	1078,6	1079,0
A114	1074,6	1075,1
A115	1060,6	1061,0
A116	1072,6	1073,1
A117	1070,6	1071,0
A118	1048,6	1049,1
A119	1046,6	1047,0
A120	1078,6	1079,0
A121	1053,6	1053,9
A122	1087,6	1088,0
A123	1087,6	1087,9
A124	1120,6	1120,8
A125	1073,6	1073,7
A126	1043,5	1043,4
A127	1028,6	1028,5
A128	1054,6	1054,6
A129	1070,6	1070,5
A130	1056,6	1056,4
A131	1058,6	1058,6
A132	1097,6	1097,5
A133	1060,6	1060,6
A134	1078,6	1078,6
A135	1056,6	1055,6
A136	1058,6	1058,5
A137	1097,6	1097,4
A138	1064,6	1064,4
A139	1056,6	1056,3
A140	1016,6	1016,9
A141	1074,6	1074,5
A142	1068,6	1068,5
A143	1082,6	1082,7
A144	1081,6	1081,6
A145	1084,6	1084,5
A146	1072,6	1072,8
A147	1079,6	1079,4
A148	1098,6	1098,5
A149	1015,6	1015,8
A150	1068,6	1068,9
A151	1096,6	1096,9
A152	1104,6	1104,7
A153	1122,6	1122,4
A154	1086,6	1086,8
A155	1088,6	1088,6
A156	1070,6	1070,3
A157	1136,6	1136,4
A158	1078,6	1078,5
A159	1095,6	1095,8
A160	1041,6	1041,9
A161	1098,6	1098,8
A162	1114,6	1114,5

Ej. n.°	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] teórica	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] experimental
A163	1135,6	1135,9
A164	1140,6	1140,9
A165	1138,6	1138,6
A166	1097,6	1097,7
A167	1113,6	1113,7
A168	1121,6	1121,6
A169	1127,6	1127,4
A170	1125,6	1125,3
A171	1139,6	1139,3
A172	1157,6	1157,6
A173	1137,6	1137,6
A174	1134,6	1134,9
A175	1077,6	1077,6
A176	1073,6	1073,5
A177	1083,6	1083,6
A178	1058,6	1058,5
A179	1132,6	1132,7
A180	1043,6	1043,5
A181	1059,6	1059,5
A182	1067,6	1067,5
A183	1071,6	1071,9
A184	1085,6	1085,9
A185	1103,6	1103,8
A186	1080,6	1080,5
A187	1091,6	1091,6
A188	1076,6	1076,5
A189	1072,6	1072,4
A190	1070,6	1070,9
A191	1088,6	1088,9
A192	1086,6	1086,4
A193	1084,6	1084,5
A194	1040,6	1040,5
A195	1057,6	1057,9
A196	1095,6	1095,4
A197	1093,6	1093,9
A198	1089,6	1090,0
A199	1059,6	1060,0
A200	1093,6	1094,0
A201	1086,6	1087,1
A202	1118,6	1119,1
A203	1098,6	1099,3
A204	1094,6	1095,0
A205	1070,6	1071,2
A206	1092,6	1094,2
A207	1072,6	1073,2
A208	1084,6	1085,1
A209	1104,6	1105,0
A210	1100,6	1100,7
A211	1106,6	1107,2
A212	1100,6	1100,7
A213	1118,6	1119,1
A214	1084,6	1085,2
A215	1084,6	1085,1
A216	1084,6	1085,2
A217	1086,6	1087,1
A218	1072,6	1073,1
A219	1072,6	1073,1
A220	1068,6	1069,0
A221	1070,6	1071,2
A222	1082,6	1083,0
A223	1086,6	1087,1
A224	1104,6	1105,1
A225	1110,6	1111,0
A226	1068,6	1069,2
A227	1068,6	1069,2
A228	1098,6	1099,2
A229	1108,7	1109,8
A230	1096,7	1097,1
A231	1114,6	1115,1
A232	1122,7	1123,0
A233	1130,6	1131,0
A234	1096,7	1097,1
A235	1080,6	1081,0
A236	1094,6	1095,1
A237	1108,7	1109,0
A238	1144,6	1145,0
A239	1162,6	1163,0
A240	1130,6	1131,0
A241	1056,6	1056,9
A242	1088,6	1089,0
A243	1080,6	1081,0

Ej. n.°	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] teórica	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] experimental
A244	1068,6	1069,0
A245	1080,6	1080,9
A246	1094,6	1095,1
A247	1122,6	1123,0
A248	1094,6	1095,0
A249	1126,6	1127,0
A250	1148,6	1149,0
A251	1094,6	1095,0
A252	1112,6	1113,1
A253	1094,6	1094,5
A254	1086,6	1086,6
A255	1083,6	1084,0
A256	1102,6	1102,7
A257	1124,6	1124,6
A258	1106,6	1106,9
A259	1056,6	1056,6
A260	1072,6	1072,6
A261	1088,6	1088,6
A262	1083,6	1084,2
A263	1079,6	1079,7
A264	1101,6	1101,6
A265	1097,6	1098,5
A266	1067,6	1067,6
A267	1090,6	1091,2
A268	1104,6	1105,1
A269	1120,6	1120,9
A270	1118,6	1119,2

Ej. n.°	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] teórica	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] experimental
A271	1106,6	1106,9
A272	1112,6	1112,7
A273	1100,6	1100,7
A274	1131,6	1131,8
A275	1084,6	1084,6
A276	1090,6	1089,6
A277	1114,6	1114,8
A278	1060,6	1060,6
A279	1074,6	1074,6
A280	1084,6	1084,6
A281	1080,6	1080,7
A282	1074,6	1074,7
A283	1050,6	1050,6
A284	1102,6	1102,8
A285	1098,6	1098,7
A286	1092,6	1092,8
A287	1068,6	1068,7
A288	1094,6	1094,6
A289	1090,6	1090,6
A290	1084,6	1084,7
A291	1060,6	1060,6
A292	1049,6	1049,6
A293	1091,6	1091,7
A295	1126,6	1127,6
A296	1086,6	1086,6
A297	1088,6	1088,7
A298	1088,6	1088,7

Ej. n.°	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] teórica	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] experimental
A299	1104,6	1105,0
A300	1085,6	1086,1
A301	1082,6	1083,0
A302	1104,6	1105,0
A303	1118,6	1119,1
A304	1132,6	1133,1
A305	1118,6	1119,0
A306	1140,6	1141,0
A307	1000,6	1000,5
A308	1091,6	1091,6
A309	1073,6	1073,8
A310	1075,6	1075,4
A311	1140,6	1141,0
A312	1134,6	1134,9
A313	1140,6	1140,9
A314	1146,6	1147,0
A315	1128,6	1128,8
A316	1082,5	1082,8
A317	1114,6	1114,8
A318	1109,6	1109,8
A319	1109,6	1109,7
A320	1055,6	1055,6
A321	1055,6	1055,8
A322	1078,6	1078,6
A323	1100,6	1100,8
A324	1143,6	1143,7
A325	1147,6	1147,7

Ej. n.°	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] teórica	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] experimental
A326	1074,6	1074,8
A327	1092,6	1092,5
A328	1092,6	1092,5
A329	1086,6	1086,7
A330	1137,6	1137,7
A331	1099,6	1099,7
A332	1078,6	1078,5
A333	1063,6	1063,6
A334	1045,6	1045,6
A335	1041,6	1041,6
A336	1072,6	1072,7
A337	1133,6	1133,6
A338	1145,6	1145,6
A340	1082,6	1082,8
A341	1063,6	1063,5
A342	1063,6	1063,5
A343	1151,6	1151,7
A344	1092,6	1092,6
A345	1101,6	1101,7
A346	1074,6	1074,6
A347	1140,6	1140,7
A348	1060,6	1060,7
A349	1128,6	1128,5
A350	1128,6	1128,5
A351	1087,6	1087,5
A352	1132,6	1132,7
A353	1060,6	1060,7
A354	1057,5	1057,5
A355	507,8*	507,9*
A356	546,3*	545,9*
A357	568,3*	568,8*
A358	1069,6	1069,4
A359	1150,6	1150,7
A360	1104,6	1104,5
A361	532,3*	532,0*
A362	1088,6	1088,5
A363	1073,6	1073,6
A364	1146,6	1146,5
A365	1043,5	1043,5
A366	1104,6	1104,5
A367	1157,6	1157,5
A368	1173,6	1173,5
A369	1132,6	1132,6
A370	1176,6	1176,7
A371	1110,6	1110,6
A372	1110,6	1110,6
A373	1142,6	1142,6
A374	1069,6	1069,4
A375	1061,6	1061,5
A376	1157,6	1157,5
A377	1163,6	1163,4
A378	1163,6	1163,4
A379	1174,6	1174,7
A380	1174,6	1174,6
A381	1144,6	1144,6
A382	1148,6	1148,7
A383	1138,6	1138,6
A384	1062,6	1062,6
A385	1173,6	1173,6
A386	1181,6	1181,5
A387	1181,6	1181,5
A388	1176,6	1176,7
A389	1176,6	1176,7
A390	1086,6	1086,7
A391	1060,6	1060,6
A392	1150,6	1150,7
A393	1076,6	1076,5
A394	1129,5	1129,6
A395	1130,5	1130,5
A396	1150,6	1150,8
A397	1150,6	1150,7
A398	1060,6	1060,6
A399	1103,6	1103,6
A400	1150,6	1148,6
A401	1150,6	1150,8
A402	1053,6	1053,6
A403	1069,6	1069,6
A404	1053,6	1053,6
A405	950,5	950,5
A406	1074,6	1074,8
A407	1074,6	1074,6

Ej. n.°	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] teórica	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] experimental
A408	1088,6	1088,9
A409	1088,6	1088,8
A410	1079,6	1079,6
A411	1075,6	1075,6
A412	1075,6	1075,6
A413	1037,6	1037,5
A415	1063,6	1062,6
A416	1069,6	1069,7
A418	1100,6	1100,8
A419	1100,6	1100,7
A420	1163,6	1163,8
A421	1163,6	1163,7
A423	1034,6	1034,6
A424	1041,6	1041,6
A425	1097,6	1097,9
A426	1028,6	1028,5
A427	1062,6	1062,6
A428	1016,6	1016,6
A429	1016,6	1016,6
A432	1055,6	1055,6
A433	1060,6	1060,6
A434	1113,6	1113,6
A442	1062,6	1062,6
A443	1039,6	1039,6
A444	986,6	986,6
A448	1136,6	1136,6
A450	1123,6	1123,6

*[M/2+H]

Tabla 4: Compuestos ilustrativos preparados con métodos de la presente invención

Ej. n.°	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] experimental
B1	1069,7
B2	1109,7
B3	1097,7
B4	1097,6
B5	1097,6
B6	1043,5
B7	1043,5
B8	1055,5

Ej. n.°	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] experimental
B9	1029,7
B10	1029,7
B11	1097,7
B12	1111,6
B13	1097,6
B14	1099,6
B15	1071,6
B16	1099,6
B17	1085,5
B18	1085,5
B19	1085,5
B20	1059,7
B21	1099,6
B22	1085,6

Ej. n.°	LCMS (ESI): *m/z* [M+H] experimental
B23	1087,6
B24	1059,5
B25	1078,6
B26	1000,6
B27	1097,6
B28	1110,6
B29	956,5
B30	860,5
B31	1002,5
B32	860,5
B33	861,4
B34	862,5
B35	862,4

Ensayos biológicos

Inactivación de la interacción del dominio de unión de Ras B-Raf ($BRAF^{RBD}$) con K-Ras mediante compuestos de la invención (también denominado ensayo FRET o ensayo MOA)

El objetivo de este ensayo bioquímico es determinar la capacidad de los compuestos de prueba para facilitar la formación de complejos ternarios entre una isoforma de K-Ras que contiene nucleótidos y la ciclofilina A; el complejo ternario resultante inactiva la unión a un constructo de $BRAF^{RBD}$, inhibiendo la señalización de K-Ras a través de un efector de RAF. Los datos se informan como valores de IC50. Se pueden utilizar otras variantes de Ras.

En tampón de ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,3, Tween20 al 0,002 %, BSA al 0,1 %, NaCl 100 mM y $MgCl_2$ 5 mM se combina ciclofilina A sin marcadores, His6-K-Ras-GMPPNP y GST-$BRAF^{RBD}$ en una placa de ensayo de 384 pocillos con concentraciones finales de 25 µM, 12,5 nM y 50 nM, respectivamente. El compuesto está presente en los pocillos de la placa como una dilución en serie 1:3 de 10 puntos que comienza con una concentración final de 30 µM. Después de la incubación a 25 °C durante 3 horas, se añade una mezcla de Eu-W1024 Anti-His y aloficocianina anti-GST a los pocillos de muestra del ensayo con concentraciones finales de 10 nM y 50 nM, respectivamente, y se incuba la reacción 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 inactivación de un complejo Ras:RAF se identifican como aquellos que provocan una disminución en la relación TR-FRET respecto a los pocillos de control de DMSO.

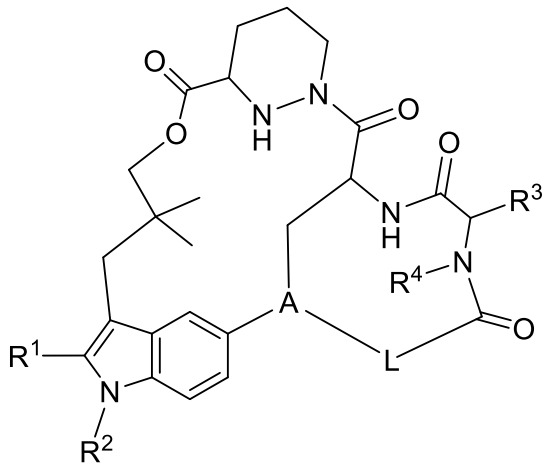
Cada uno de los Ejemplos A1-A450 presentó una IC50 de menos de 2 µM en al menos uno de los siguientes: K-Ras Q61H, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G12A, G13C, G13D y natural; N-Ras Q61K, Q61R, Q61L, G12C y natural; y H-Ras G13R y WT.

Si bien la invención se ha descrito en relación con modalidades específicas de esta, se entenderá que se pueden realizar de modificaciones adicionales y se pretende que esta solicitud cubra cualquier variación, uso o adaptación de la invención siguiendo, en general, los principios de la invención e incluidas dichas desviaciones de la presente divulgación que se encuentran dentro de la práctica conocida o habitual en la técnica a la que pertenece la invención y pueden aplicarse a las características esenciales establecidas en este documento.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente se incorporan a este documento en su totalidad mediante referencia como si se indicara específica e individualmente que cada publicación, patente o solicitud de patente individual se incorpora mediante referencia en su totalidad.

MODALIDADES ENUMERADAS

M1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de Fórmula Ia-2:



,

Fórmula Ia-2

en donde

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

L es un enlazador;

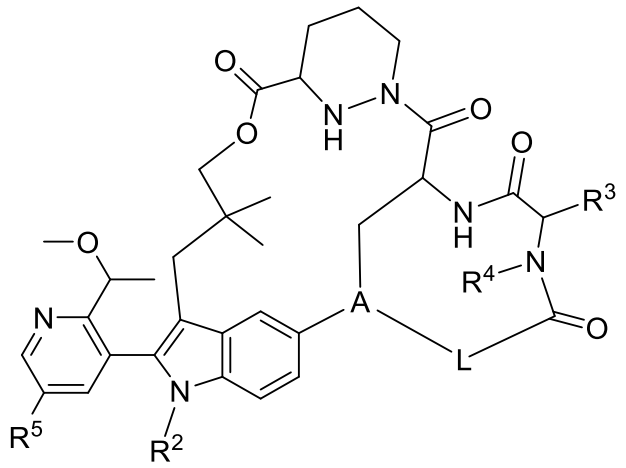
R^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

M2. El compuesto de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula IIa-2:



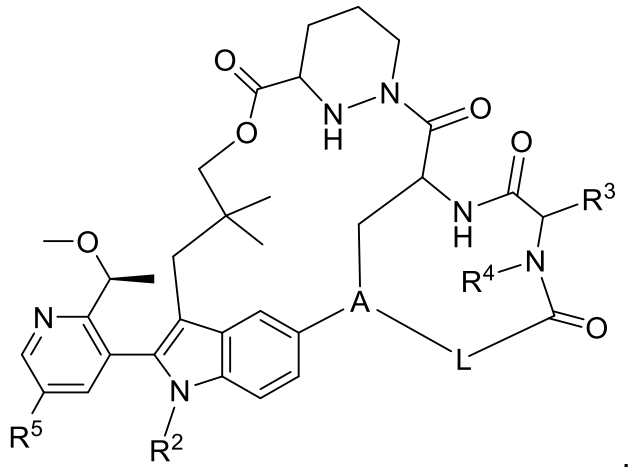
Fórmula IIa-2

en donde

R^5 es hidrógeno, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, $-OR^{5a}$ o heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

R^{5a} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

M3. El compuesto de la modalidad 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula IIIa-2:

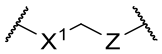


.

Fórmula IIIa-2

M4. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

L tiene la estructura de Fórmula IV:

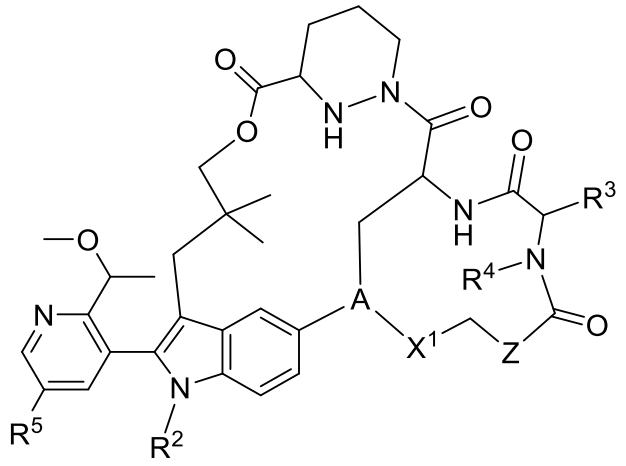


Fórmula IV

X^1 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.

M5. El compuesto de la modalidad 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula Va-2:



Fórmula Va-2

en donde

X^1 es O o CH_2; 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.

M6. El compuesto de la modalidad 4 o 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es O.

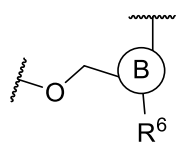
M7. El compuesto de cualquiera de las modalidades 4 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

M8. El compuesto de la modalidad 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z es heterocicloalquileno de 5 miembros opcionalmente sustituido.

M9. El compuesto de la modalidad 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z es pirrolidin-diilo opcionalmente sustituido.

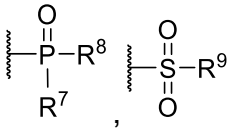
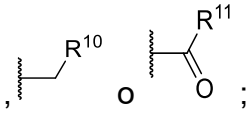
M10. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

L tiene la estructura de Fórmula VI:



Fórmula VI

B es un heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

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

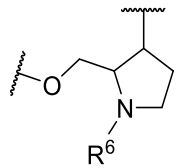
R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^9 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^{10} 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

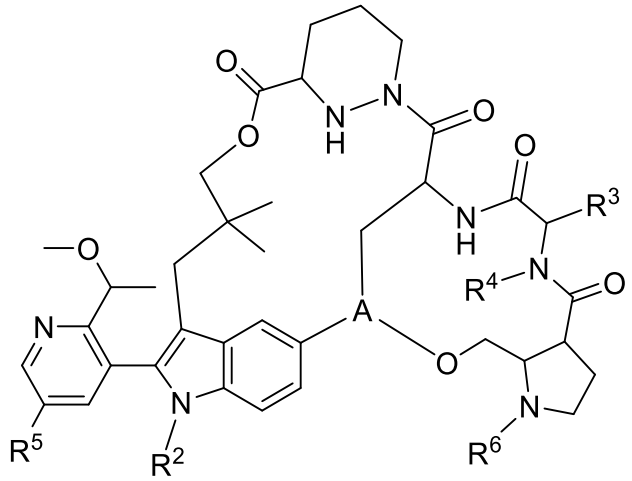
R^{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo 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.

M11. El compuesto de la modalidad 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L tiene la estructura de Fórmula IVa:



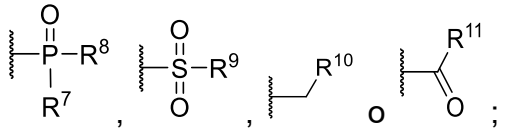
Fórmula VIa

M12. El compuesto de la modalidad 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula IIc:



Fórmula VIIa-2

en donde

R^6 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, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido,  ;

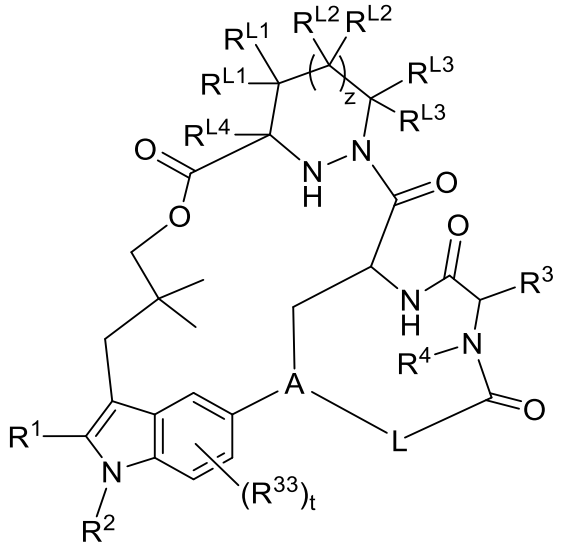
R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^9 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^{10} 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

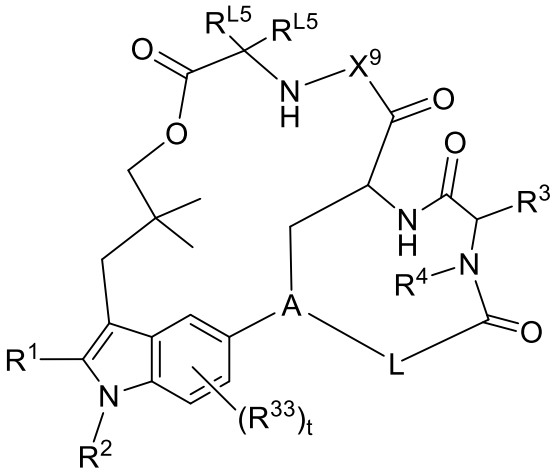
R^{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo 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.

M13. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula Ia o Fórmula Ib:



Fórmula Ia

o



Fórmula Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

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

L es un enlazador;

R^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 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;

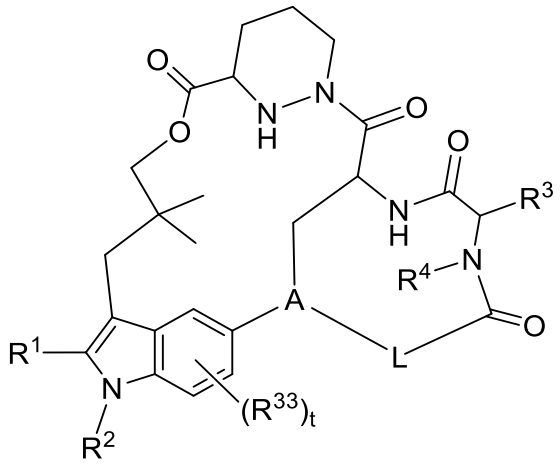
t es 0, 1, 2 o 3;

z es 0, 1 o 2;

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

cada uno de 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.

M14. El compuesto de la modalidad 13 que tiene la estructura de Fórmula Ia-1:



Fórmula Ia-1

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

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

L es un enlazador;

R^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

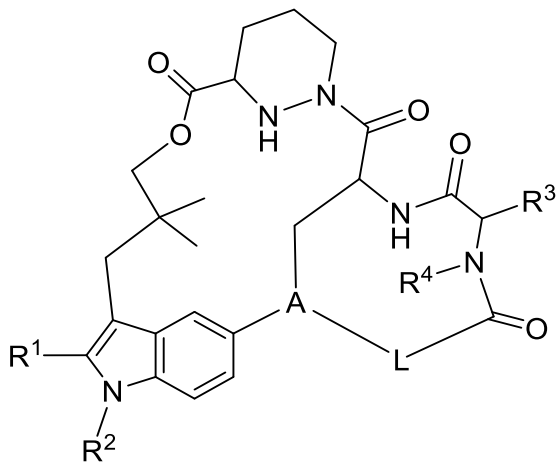
R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 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

t es 0, 1, 2 o 3.

M15. El compuesto de la modalidad M14 que tiene la estructura de Fórmula Ia-2:



,

Fórmula Ia-2

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

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

L es un enlazador;

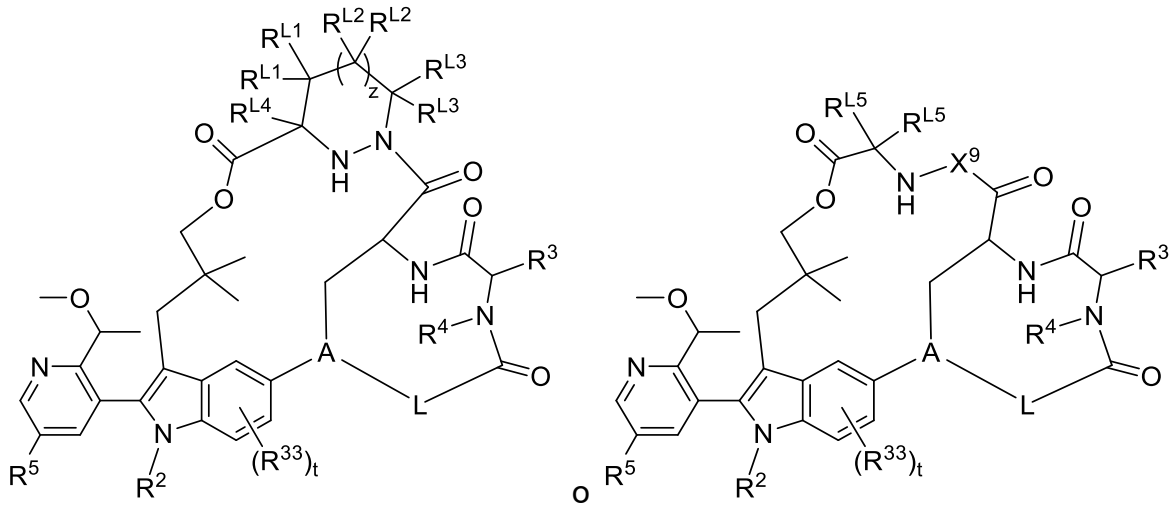
R^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

M16. El compuesto de la modalidad M13 en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula IIa o Fórmula IIb:



Fórmula IIa

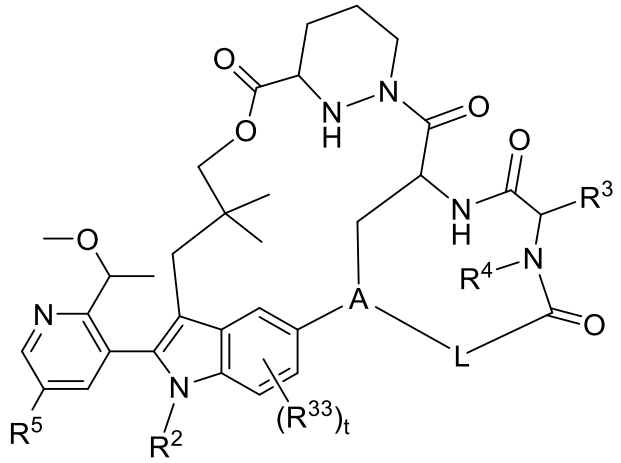
Fórmula IIb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R^5 es hidrógeno, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, -OR^{5a} o heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

R^{5a} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

M17. El compuesto de la modalidad 16 en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula IIa-1:



Fórmula IIa-1

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

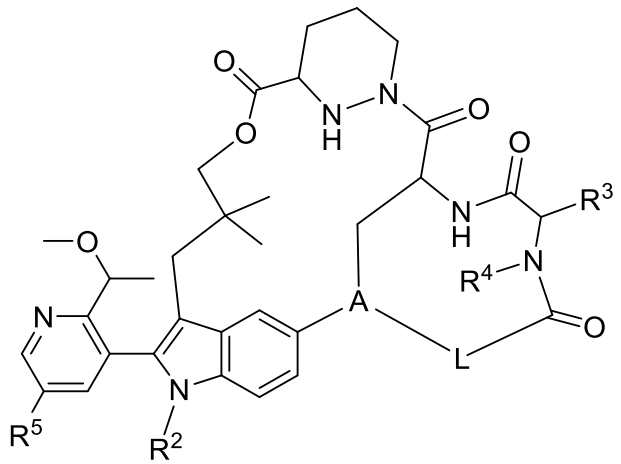
R^5 es hidrógeno, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, -OR^{5a} o heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

R^{5a} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros 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

t es 0, 1, 2 o 3.

M18. El compuesto de la modalidad 17 en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula IIa-2:



Fórmula IIa-2

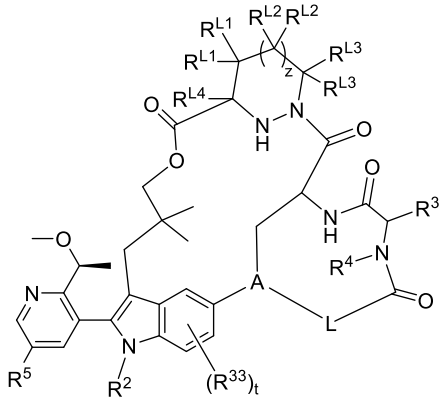
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R^5 es hidrógeno, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido,- OR^{5a} o heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

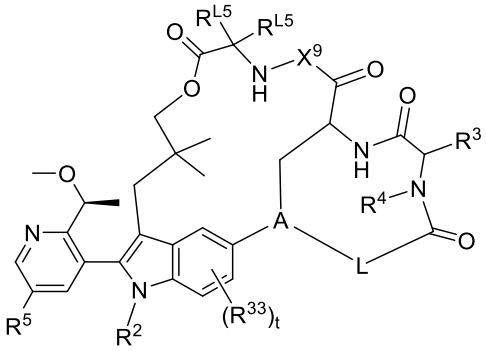
R^{5a} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros

opcionalmente sustituido.

M19. El compuesto de la modalidad 16 en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb:



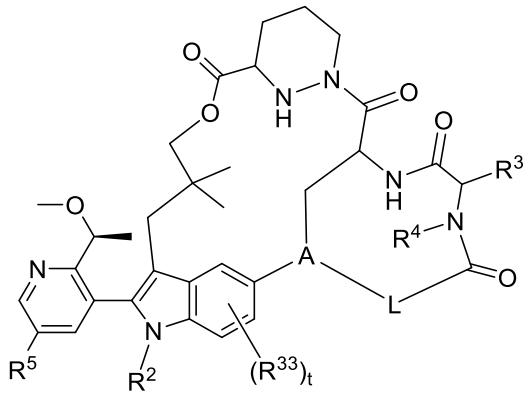
or



Fórmula IIIa Fórmula IIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

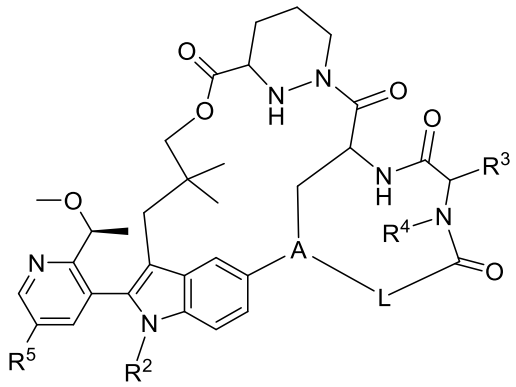
M20. El compuesto de la modalidad 19 en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula IIIa-1:



Fórmula IIIa-1

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

M21. El compuesto de la modalidad 20 en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula IIIa-2:

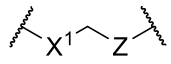


Fórmula IIIa-2

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

M22. El compuesto de cualquiera de las modalidades 13 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

L tiene la estructura de Fórmula IV:

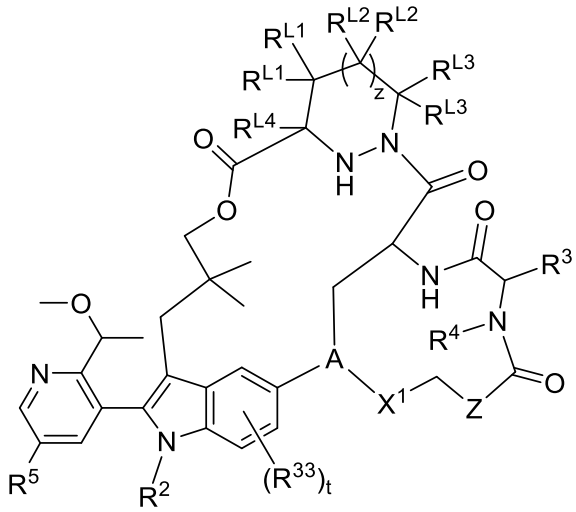


Fórmula IV

X^1 es O o CH_2 y está unido al anillo A; y

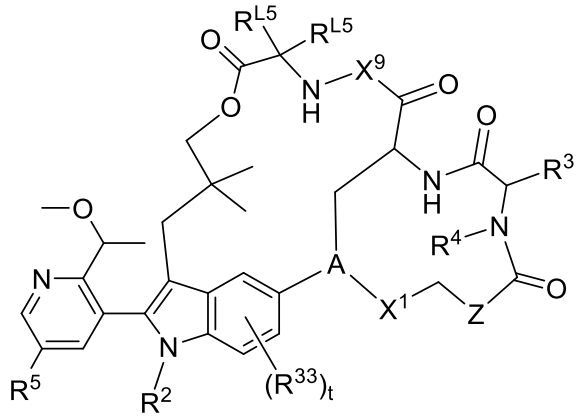
Z es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heteroalquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

M23. El compuesto de la modalidad 22 en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula Va o Fórmula Vb:



Fórmula Va

or



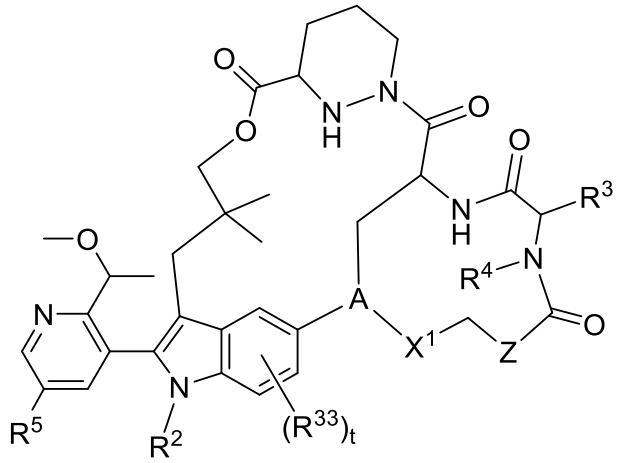
Fórmula Vb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X^1 es O o CH_2; 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.

M24. El compuesto de la modalidad 23 en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula Va-1:



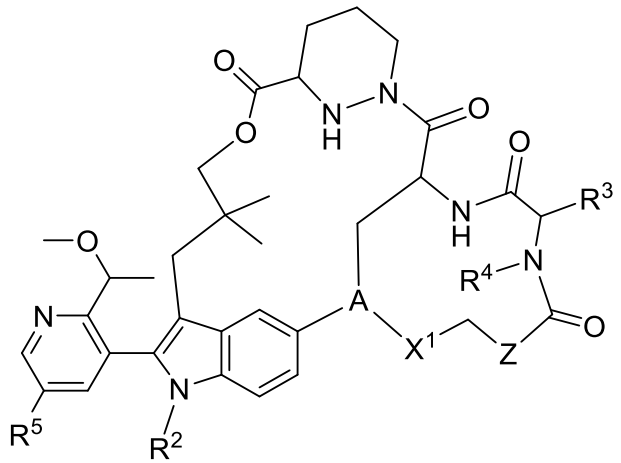
Fórmula Va-1

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X^1 es O o CH_2; 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.

M25. El compuesto de la modalidad 24 en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula Va-2:



Fórmula Va-2

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X^1 es O o CH_2; 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.

M26. El compuesto de cualquiera de las modalidades 22 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es O.

M27. El compuesto de cualquiera de las modalidades 22 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es CH_2.

M28. El compuesto de cualquiera de las modalidades 22 a 27, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, en donde Z es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

M29. El compuesto de la modalidad 28, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z es heterocicloalquileno de 5 miembros opcionalmente sustituido.

M30. El compuesto de la modalidad 28, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z es pirrolidin-diilo opcionalmente sustituido.

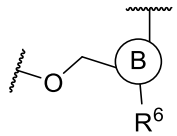
M31. El compuesto de la modalidad 28, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z es heterocicloalquileno de 6 miembros opcionalmente sustituido.

M32. El compuesto de la modalidad 28, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z es piperidinilo opcionalmente sustituido.

M33. El compuesto de la modalidad 28, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z es pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

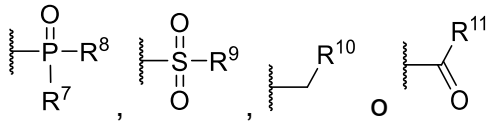
M34. El compuesto de cualquiera de las modalidades 13 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

L tiene la estructura de Fórmula VI:



Fórmula VI

B es un heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^6 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, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, 

;

R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

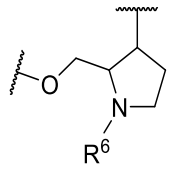
R^9 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^{10} 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^{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6

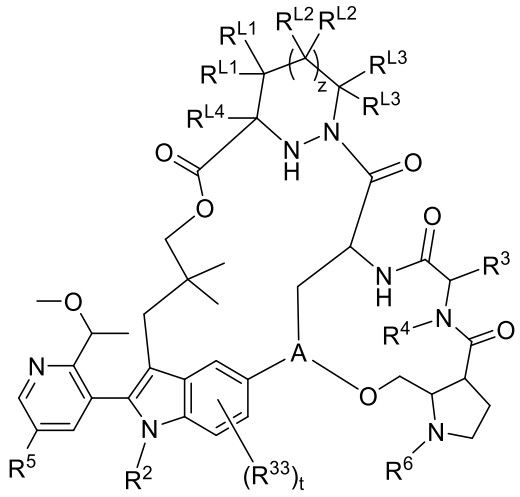
opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente 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.

M35. El compuesto de la modalidad 34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L tiene la estructura de Fórmula VIa:



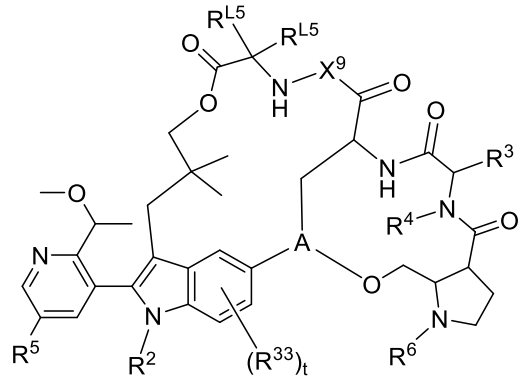
Fórmula VIa.

M36. El compuesto de la modalidad 35 en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula VIIa o Fórmula VIIb:



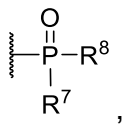
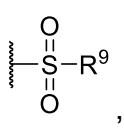
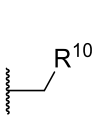
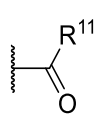
Fórmula VIIa

or



Fórmula VIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R^6 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, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido,  ,  ,  o  ;

R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

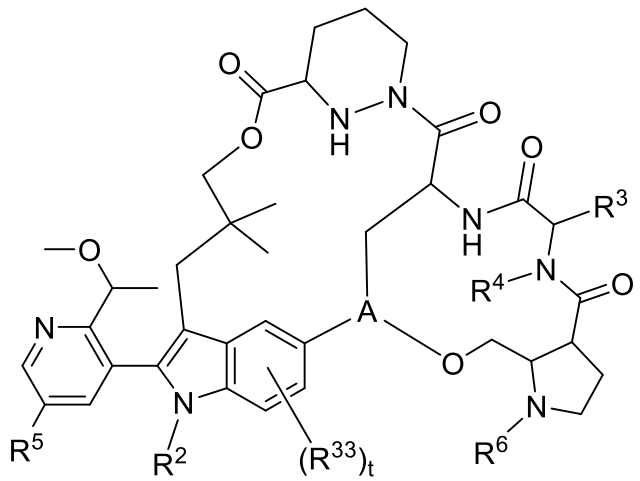
R^9 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3 a 6 miembros

opcionalmente sustituido;

R^{10} 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

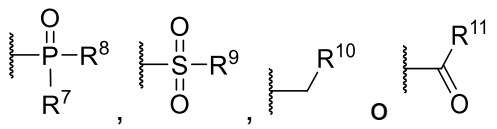
R^{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo 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.

M37. El compuesto de la modalidad 36 en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula VIIa-1:



Fórmula VIIa-1

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R^6 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, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido,  ;

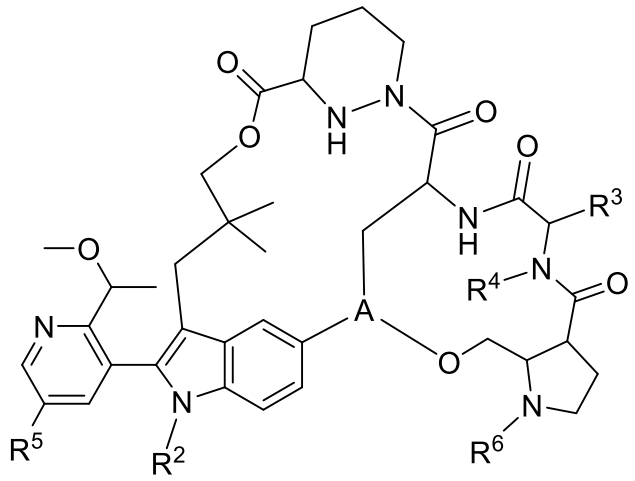
R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^9 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^{10} 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

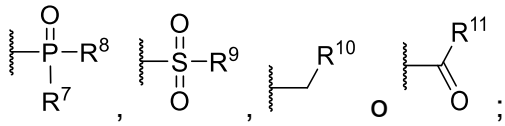
R^{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo 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.

M38. El compuesto de la modalidad 37 en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula VIIa-2:



Fórmula VIIa-2

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R^6 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, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido,  ;

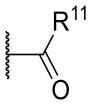
R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^9 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^{10} 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^{11} 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.

M39. El compuesto de cualquiera de las modalidades 10 a 12, y 34 a 38, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^6 es 

.

M40. El compuesto de cualquiera de las modalidades 10 a 12 y 34 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

M41. El compuesto de cualquiera de las modalidades 10 a 12 y 34 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} es alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido.

M42. El compuesto de cualquiera de las modalidades 10 a 12 y 34 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} es alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido.

M43. El compuesto de cualquiera modalidades 10 a 12 y 34 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} es heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

M44. El compuesto de cualquiera modalidades 10 a 12 y 34 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} es heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido.

M45. El compuesto de cualquiera modalidades 10 a 12 y 34 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} es heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido.

M46. El compuesto de cualquiera modalidades 10 a 12 y 34 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} es cicloalquenilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido.

M47. El compuesto de cualquiera modalidades 10 a 12 y 34 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} es hidrógeno.

M48. El compuesto de cualquiera modalidades 10 a 12 y 34 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} es cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido.

M49. El compuesto de cualquiera modalidades 10 a 12 y 34 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} es heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

M50. El compuesto de cualquiera de las modalidades 10 a 12 y 34 a 38, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^6 es  .

M51. El compuesto de la modalidad 10 a 12, 34, 36 y 50 a 55, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{10} es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

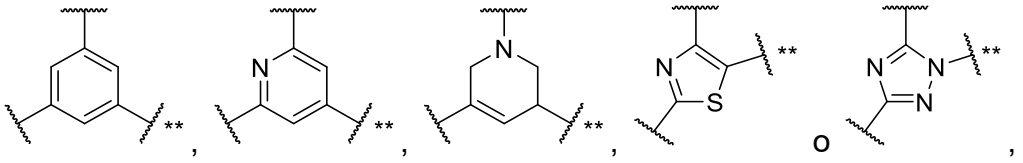
M52. El compuesto de la modalidad 10 a 12, 34, 36 y 50, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{10} es heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

M53. El compuesto de cualquiera de las modalidades 10 a 12 y 34 a 38, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^6 es heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

M54. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 53, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

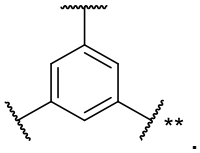
M55. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 53, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido.

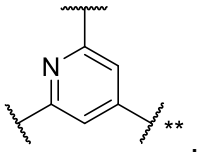
M56. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 59, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es:



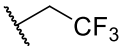
en donde  representa la porción de la molécula unida al enlazador.

M56. El compuesto de la modalidad 56, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

donde A es  .

M57. El compuesto de la modalidad 56, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es  .

M58. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 57, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3.

M59. El compuesto de la modalidad 58, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es  o  .

M60. El compuesto de la modalidad 59, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es  .

M61. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 60, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

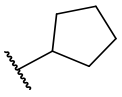
M62. El compuesto de la modalidad 61, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es metilo.

M63. El compuesto de la modalidad 61, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es etilo.

M64. El compuesto de la modalidad 61, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es isopropilo.

M65. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 64, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

M66. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 64, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

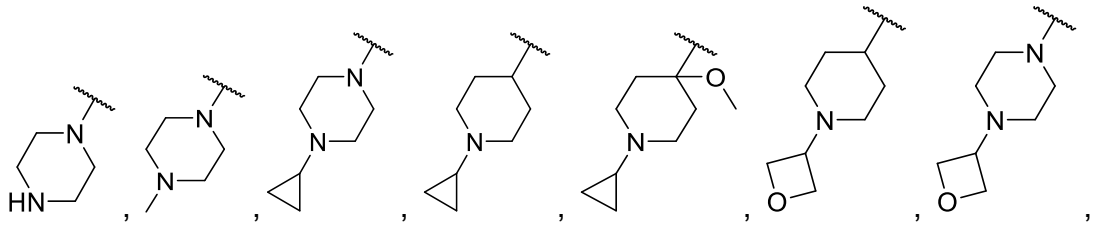
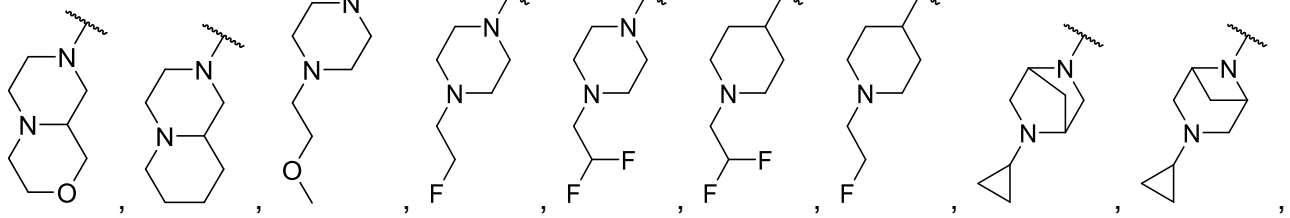
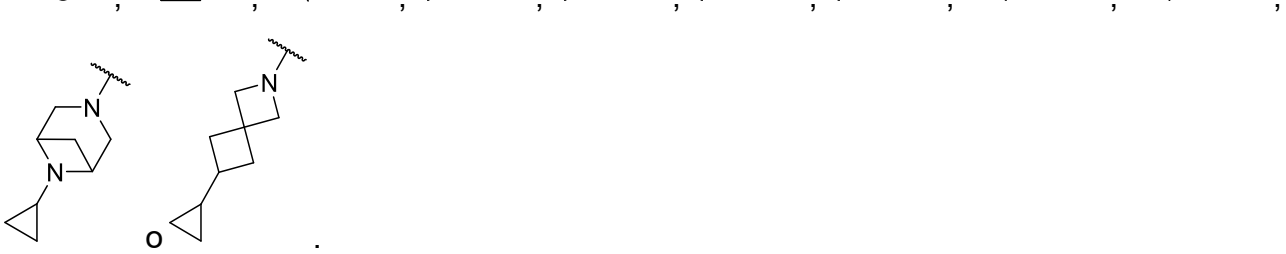
M67. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 64, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es  o  .

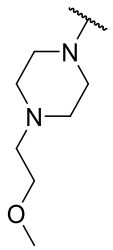
M68. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 64, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es metilo.

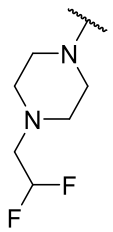
M69. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 12 y 16 a 68, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es hidrógeno.

M70. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 12 y 16 a 68, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

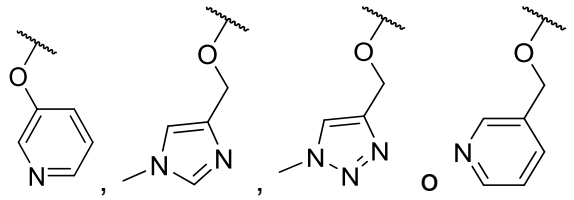
M71. El compuesto de la modalidad 70, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es  ,  ,  o .

M72. El compuesto de la modalidad 70, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es  .

M73. El compuesto de la modalidad 70, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es  .

M74. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 12 y 16 a 68, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es $-OR^{5a}$.

M75. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 12 y 16 a 68, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es



M76. Un compuesto A1-A450, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la Tabla 1.

M77. Un compuesto B1-B35, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la Tabla 2.

M78. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de cualquiera de las modalidades 1-77 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

M79. 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 cualquiera de las modalidades 1-77 o una composición farmacéutica de la modalidad 56.

M80. El método de la modalidad 79, en donde el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar no microcítico, mieloma múltiple o leucemia mielógena aguda.

M81. El método de la modalidad 79 u 80, en donde el cáncer comprende una mutación de Ras.

M82. El método de la modalidad 81, en donde la mutación de Ras es K-Ras Q61H, H-Ras Q61H o N-Ras Q61H.

M83. El método de la modalidad 82, en donde la mutación de Ras es K-Ras Q61H.

M84. 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 cualquiera de las modalidades 1-77, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la modalidad 78.

M85. 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 77, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la modalidad 78.

M86. El método de la modalidad 84 u 85, en donde la proteína Ras K-Ras Q61H, H-Ras Q61H o N-Ras Q61H.

M87. El método de la modalidad 86, en donde la proteína Ras es K-Ras Q61H.

M88. El método de cualquiera de las modalidades 85 a 87, en donde la célula es una célula

de cáncer.

M89. El método de la modalidad 88, en donde la célula de cáncer es una célula de cáncer de páncreas, una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer pulmonar no microcítico, una célula de cáncer de mieloma múltiple o una célula de cáncer de leucemia mielógena aguda.

M90. El método de cualquiera de las modalidades, en donde el método comprende además administrar una terapia contra el cáncer adicional.

M91. El método de la modalidad 90, en donde la terapia contra el cáncer adicional es un inhibidor de EGFR, un segundo inhibidor de Ras, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de Raf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de PTEN, un inhibidor de AKT, un inhibidor de mTORC1, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de HER2 o una combinación de estos.

M92. El método de la modalidad 90 o 91, en donde la terapia contra el cáncer adicional es un inhibidor de SHP2.