aumentan el metabolismo para incrementar el factor de extracción de oxígeno y promueven un entorno favorable para el crecimiento tumoral. La activación de genes inducibles por hipoxia es en parte mediada por un factor de transcripción, HIF-1α. En condiciones normóxicas, HIF-1α se hidroxila sobre residuos de prolina que residen en el dominio de degradación inducida por oxígeno de la proteína por la prolina hidroxilasa. La hidroxiprolina facilita la unión del Factor Von-Hippel-Lindau (VHL), un supresor tumoral que, al unirse, promueve la degradación por ubiquitinación de HIF-1α. Durante la hipoxia, la prolina hidroxilasa es inhibida, y el VHL ya no se une a HIF-1α; el HIF-1α ahora estabilizado transloca al núcleo y se asocia con HIF-1α. Este factor de transcripción heterodimérico se une entonces a secuencias de ADN sensibles a HIF-1 en la región promotora de genes objetivo, incluyendo la isoforma de anhidrasa carbónica CA-IX, así como a VEGF, eritropoyetina y transportadores de glucosa.

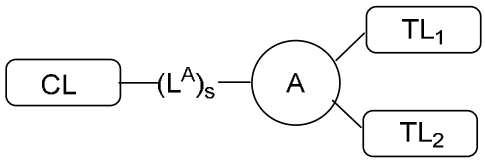
[0006] Las anhidrasas carbónicas forman una familia de enzimas compuesta por 16 isoenzimas que catalizan la reacción: $CO_2+H_2O \leftrightarrow HCO_3^- + H+$, y por lo tanto, desempeñan un papel importante en la regulación del pH. Las isoenzimas específicas se encuentran en el citosol, ancladas a la membrana, en las mitocondrias, o secretadas por la célula. La isoenzima bien estudiada, bien expresada de forma constitutiva, la anhidrasa carbónica II, se encuentra en el citosol de la mayoría de los tipos celulares, y es la isoforma principal responsable de la regulación del pH intracelular.

[0007] La CA-IX es una isoforma anclada a membrana de la enzima con su dominio catalítico en el espacio extracelular. Tiene una distribución tisular limitada y es que se encuentra en niveles bajos, principalmente en el tracto gastrointestinal. La expresión de CA-IX se da bajo el control de HIF-1α, y esta isoenzima se expresa altamente en células tumorales expuestas a hipoxia tanto in vitro como in vivo. Se ha detectado un aumento de la expresión de CA-IX en carcinomas de cuello uterino, ovario, riñón, esófago, pulmón, mama y encefálico. Se ha informado que la CA-IX promueve la acidificación extracelular. El bajo pH extracelular como resultado de la actividad de CA-IX conduce a la transformación tumorigénica, reordenamientos cromosómicos, descomposición de la matriz extracelular, invasión migratoria e invasión, inducción de factores de crecimiento, activación de proteasas y quimiorresistencia.

[0008] Actualmente, muchos inhibidores de moléculas pequeñas para CA-IX presentan efectos secundarios no deseados debido a la inhibición de otras isoenzimas de CA presentes en el órgano objetivo. No es necesario un inhibidor selectivo de CA-IX para reducir potencialmente los efectos secundarios no deseados que puedan surgir de la inhibición de otras isoenzimas CA, incluidas las no asociadas a membranas.

BREVE DESCRIPCIÓN

[0009] Se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (A), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (A);

En donde:

TL_1 representa una primera fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX;

TL_2 representa una segunda fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX;

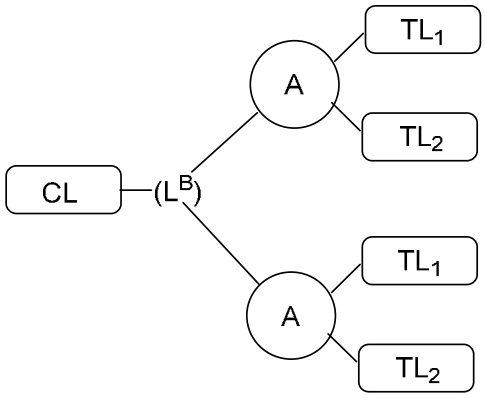
L^A representa un enlazador;

s es 0 o 1;

El Anillo A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

CL representa un quelante de metales.

[0010] También se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (A'), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (A');

En donde:

cada TL_1 representa independientemente una primera fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX;

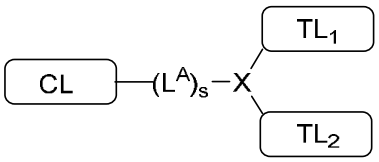
cada TL_2 representa independientemente una segunda fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX;

L^B representa un enlazador; y

cada Anillo A es independientemente un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

CL representa un quelante de metales.

[0011] También se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (B), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (B);

En donde:

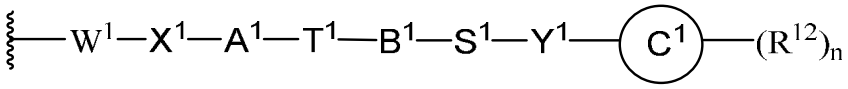
L^A representa un enlazador;

s es 0 o 1;

CL representa un quelante de metales;

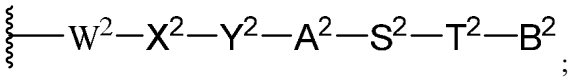
X es N, CH opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

TL_1 es de Fórmula (IB):



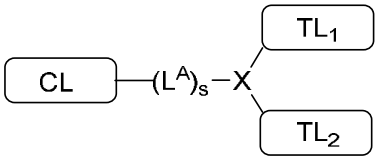
Fórmula (IB); y

TL_2 es de Fórmula (IIB):



Fórmula (IIB).

[0012] También se proporciona en el presente documento un conjugado de Fórmula (C), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (C);

En donde:

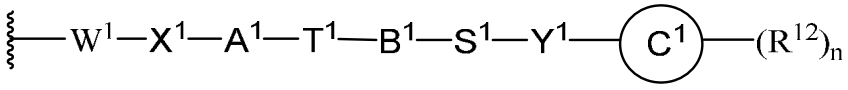
L^A representa un enlazador;

s es 0 o 1;

CL representa un quelante de metales;

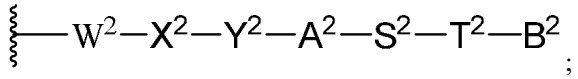
X es N, CH opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

TL_1 es de Fórmula (IC):



Fórmula (IC); y

TL_2 es de Fórmula (IIC):



Fórmula (IIC).

[0013] También se divulga en la presente una composición farmacéutica que comprende un conjugado radiofarmacéutico divulgado en el presente documento, y un vehículo excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0014] En algunas modalidades, la composición farmacéutica es formulada para administración intravenosa a un sujeto.

[0015] También se divulga en la presente un método de diagnóstico imagen de una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita, el método consiste en administrar al sujeto un conjugado radiofarmacéutico divulgado en la presente, o una composición farmacéutica se divulgan en el presente documento.

[0016] También se divulga en la presente un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita, el método consiste en administrar al sujeto un conjugado radiofarmacéutico divulgado en la presente, o una composición farmacéutica se divulgan en el presente documento.

[0017] En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un cáncer.

[0018] En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de tumor sólido.

[0019] En algunas modalidades, el cáncer es hipóxico.

[0020] En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma de células claras renales (CCRC), cáncer de endometrio, carcinoma basocelular, cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer gástrico, carcinoma escamoso cervical, carcinoma escamoso oral, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de pulmón.

[0021] En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma de células renales cancerosas (CCRC).

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[0022] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta descripción se incorporan aquí por referencia en la misma medida que si cada publicación individual, patente o solicitud de patente fuera específicamente indicada individualmente para ser incorporada por referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0023] Las características novedosas de la descripción se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente descripción mediante la siguiente descripción detallada que expone modalidades ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la divulgación, y los dibujos adjuntos (también "figura" y "FIG." en este caso), de los cuales:

[0024] **Las FIG. 1** a **FIG. 19** ilustran las estructuras de los quelantes de metales representativos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

[0025] En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos para proporcionar una comprensión exhaustiva de las distintas modalidades. Sin embargo, alguien con experiencia en la técnica entenderá que la invención puede practicarse con estos detalles. En otros casos, no se han mostrado descrito en detalle estructuras conocidas para evitar que las descripciones de las modalidades se oculten innecesariamente. A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de las afirmaciones y que siguen, la palabra "comprende" y variaciones de ellas, como "que comprende" y "comprendiendo", deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como "incluyendo, pero no limitado a." Además, los encabezados aquí proporcionados son solo por conveniencia y no interpretan el alcance o el significado de la invención reclamada.

[0026] La referencia a lo largo de esta descripción a "algunas modalidades" o "una modalidad" significa que una característica particular, estructura, o característica descrita en relación con la modalidad está incluida en al menos una modalidad. Así, las apariciones de las frases "en una modalidad" o "en una modalidad" en varios lugares de esta descripción no necesariamente se refieren todas a la misma modalidad. Además, las características, estructuras y características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más modalidades. Además, tal como se usa en esta descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", y "la/el" incluyen referentes plurales a menos que el contenido dicte claramente lo contrario. También debe señalarse que el término "o" se emplea generalmente en su sentido, incluyendo "y/o" A menos que el contenido dicte claramente lo contrario.

[0027] Los términos a continuación, tal como se usan aquí, tienen los siguientes significados, A menos que se indique lo contrario:

[0028] "oxo" hace referencia a =O.

[0029] "Carboxilo" hace referencia a -COOH.

[0030] "Ciano" hace referencia a -CN.

[0031] "Alquilo" hace referencia a una cadena lineal, o una cadena ramificada saturada de hidrocarburos monorradical con de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, preferiblemente uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metil, etil, n-propil, isopropil, 2-metil-1-propil, 2-metil-2-propil, 2-metil-1-butil, 3-metil-1-butil, 2-metil-3-butil, 2,2-dimetil-1-propil, 2-metil-1-pentil, 3-metil-1-pentil, 4-metil-1-pentil, 2-metil-2-pentil, 3-metil-2-pentil, 4-metil-2-pentil, 2,2-dimetil-1-butil, 3,3-dimetil-1-butil, 2-etil-1-butil, n-butil, isobutil, sec-butil, t-butil, n-pentil, isopentil, neopentil, tert-amil y hexil, y grupos alquilo más largos, como heptil, octil y similares. Siempre que aparezca en este documento, un rango numérico como "alquiloC_1-C_6" o "alquiloC_{1-6}" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono 6 átomos de carbono, aunque la definición actual también cubre la aparición del término "alquilo" cuando no se designan rangos numéricos. En algunas modalidades, el alquilo es un alquiloC_{1-10}. En algunas modalidades, el alquilo es un alquiloC_{1-6}. En algunas modalidades,

el alquilo es un alquiloC_{1-5}. En algunas modalidades, el alquilo es un alquiloC_{1-4}. En algunas modalidades, el alquilo es un alquiloC_{1-3}. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxilo, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, y similares. En algunas modalidades, el alquilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, $-NH_2$, o $-NO_2$. En algunas modalidades, el alquilo está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -OH, o -OMe. En algunas modalidades, el alquilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[0032] "Alquenilo" hace referencia a una cadena lineal, o una cadena ramificada de hidrocarburos monorradical que tiene uno más enlaces dobles carbono-carbono y que tienen entre dos y aproximadamente diez átomos de carbono, preferiblemente de dos a seis átomos de carbono. El grupo puede estar en la conformación *cis* o *trans* alrededor del(los) doble(s) enlace(s), y debe entenderse que incluye ambos isómeros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a etenilo (-CH=CH2), 1-propenilo ($-CH_2CH=CH_2$), isopropenilo [$-C(CH_3)=CH_2$], butenilo, 1,3-butadienilo y similares. Siempre que aparezca en este documento, un rango numérico como "alqueniloC_2-C_6" o "alqueniloC_{2-6}" significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono 6 átomos de carbono, aunque la definición actual también cubre la aparición del término "alquenilo" cuando no se designan rangos numéricos. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxilo, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, y similares. En algunas modalidades, el alquenilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, $-NH_2$, o $-NO_2$. En algunas modalidades, el alquenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -OH, o -OMe. En algunas modalidades, el alquenilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[0033] "Alquinilo" hace referencia a una cadena lineal o una cadena ramificada de hidrocarburos monorradical que tiene uno tres enlaces carbono-carbono y que tiene entre dos y aproximadamente diez átomos de carbono, preferiblemente entre dos y seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 1,3-butadinilo y similares. Siempre que aparezca en este documento, un rango numérico como "alquiniloC_2-C_6" o "alquiniloC_{2-6}" significa que el grupo alquinilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono 6 átomos de carbono, aunque la definición actual también cubre la aparición del término "alquinilo" cuando no se designan rangos numéricos. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxilo, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, y similares. En algunas modalidades, el alquinilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, $-NH_2$, o $-NO_2$. En algunas modalidades, el alquinilo está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -OH, o -OMe. En algunas modalidades, el alquinilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[0034] "Alquileno" hace referencia a una cadena de hidrocarburos divalente lineal o ramificada. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, un grupo alquileno puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxilo, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, y similares. En algunas modalidades, el alquileno está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, $-NH_2$, o $-NO_2$. En algunas modalidades, el alquileno está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -OH, o -OMe. En algunas modalidades, el alquileno está opcionalmente sustituido con halógeno.

[0035] "Alcoxilo" hace referencia a un radical de la fórmula -Oalquilo, donde alquilo es como se definió anteriormente. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, un grupo alcoxilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxilo, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, y similares. En algunas modalidades, el alcoxilo está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, $-NH_2$, o $-NO_2$. En algunas modalidades, el alcoxilo está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -OH, o -OMe. En algunas modalidades, el alcoxilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[0036] "Arilo" hace referencia a, un radical derivado de un sistema de anillos hidrocarburos que comprende de 6 a 30 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. El radical arilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos puente fusionados (cuando se fusiona con un anillo cicloalquilo heterocicloalquilo, el arilo es unido a través de un átomo de anillo aromático). En algunas modalidades, el arilo es un arilo de 6 a 10 miembros. En algunas modalidades, el arilo es un arilo de 6 miembros (fenilo). Los radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales arilo derivados de los sistemas de anillos hidrocarburados de antraceno, naftileno, fenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno y trifenileno. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, un arilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, y similares. En algunas modalidades, el arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, metil, etil, -CN, -COOH, COOMe, $-CF_3$, -OH, -OMe, $-NH_2$, o $-NO_2$. En algunas modalidades, el arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, metil, etil, -CN, $-CF_3$, -OH, o -OMe. En algunas modalidades, el arilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[0037] "Cicloalquilo" hace referencia a un anillo carbocíclico policíclico parcial o totalmente saturado, monocíclico, que puede incluir sistemas de anillos puenteados fusionados (cuando se fusionan con un arilo un anillo heteroarilo, el cicloalquilo está unido a través de un átomo no aromático en el Anillo), espiro, o sistemas puenteados. En algunas modalidades, el cicloalquilo está totalmente saturado. Los cicloalquilos representativos incluyen, pero no se limitan a, cicloalquilos con de tres a quince átomos de carbono (por ejemplo, cicloalquiloC_3-C_{15} totalmente saturado cicloalqueniloC_3-C_{15}), de tres a diez átomos

de carbono (por ejemplo, cicloalquiloC_3-C_{10} totalmente saturado cicloalqueniloC_3-C_{10}), de tres a ocho átomos de carbono (por ejemplo, cicloalquiloC_3-C_8 totalmente saturado cicloalqueniloC_3-C_8), de tres a seis átomos de carbono (por ejemplo, cicloalquiloC_3-C_6 totalmente saturado cicloalqueniloC_3-C_6), de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, cicloalquiloC_3-C_5 totalmente saturado cicloalqueniloC_3-C_5), o de tres a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, cicloalquiloC_3-C_4 totalmente saturado cicloalqueniloC_3-C_4). En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo saturado de 3 a 10 miembros o un cicloalquenilo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo saturado de 3 a 6 miembros o un cicloalquenilo de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo saturado de 5 a 6 miembros o un cicloalquenilo de 5 a 6 miembros. Los cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil y ciclooctil. Los cicloalquilos policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantil, norbornil, decalinil, biciclo[3.3.0]octano, biciclo[4.3.0]nonano, cis-decalino, trans-decalino, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, y biciclo[3.3.2]decano, y 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo. Los cicloalquilos parcialmente saturados incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, un cicloalquilo se opcionalmente sustituido, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, y similares. En algunas modalidades, un cicloalquilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, metil, etil, -CN, -COOH, COOMe, -CF_3, -OH, -OMe, -NH_2, o -NO_2. En algunas modalidades, a cicloalquilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, metil, etil, -CN, -CF_3, -OH, o -OMe. En algunas modalidades, el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[0038] "Halo" o "halógeno" hace referencia a bromo, cloro, flúor o yodo. En algunas modalidades, halógeno es flúor o cloro. En algunas modalidades, halógeno es flúor.

[0039] "Haloalquilo" hace referencia a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que es sustituido por uno más radicales halo, como se definió anteriormente, *por ejemplo*, trifluorometil, difluorometil, fluorometil, triclorometil, 2,2,2-trifluoretil, 1,2-difluoretil, 3-bromo-2-fluoropropil, 1,2-dibromoetil, y similares.

[0040] "Hidroxialquilo" hace referencia a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que es sustituido por uno más hidroxilos. En algunas modalidades, el alquilo es sustituido con un hidroxilo. En algunas modalidades, el alquilo está sustituido con uno, dos, o tres hidroxilos. El hidroxialquilo incluye, por ejemplo, hidroximetil, hidroxietil, hidroxipropil, hidroxibutil, o hidroxipentil. En algunas modalidades, el hidroxialquilo es hidroximetil.

[0041] "Aminoalquilo" hace referencia a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido por una o más aminas. En algunas modalidades, el alquilo es sustituido con una amina. En algunas modalidades, el alquilo está sustituido con uno, dos, o tres aminas. Los aminoalquilos incluyen, por ejemplo, aminometil, aminoetil, aminopropil, aminobutil, o aminopentil. En algunas modalidades, el aminoalquilo es aminometil.

[0042] "Heteroalquilo" hace referencia a un grupo alquilo en el que se seleccionan uno más átomos esqueléticos del alquilo de un átomo distinto al carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno (por ejemplo, -NH-, -N(alquilo)-), azufre, fósforo y o combinaciones de los mismos. Un heteroalquilo se une al resto de la molécula en un átomo de carbono del heteroalquilo. En un aspecto, un heteroalquilo es un heteroalquiloC_1-C_6 en donde el heteroalquilo está compuesto por 1 a 6 átomos de carbono y uno más átomos distintos al carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno (por ejemplo, -NH-, -N(alquilo)-), azufre, fósforo combinaciones de los mismos en donde el heteroalquilo se une al resto de la molécula en un átomo de carbono del heteroalquilo. Ejemplos de tales heteroalquilos son, por ejemplo, --CH_2OCH_3, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, -$CH(CH_3)OCH_3$, -CH_2NHCH_3, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2NHCH_3$, o -$CH_2CH_2N(CH_3)_2$. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, un heteroalquilo se opcionalmente sustituido, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquilo, alcoxilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y similares. En algunas modalidades, a heteroalquilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, metil, etil, -CN, -CF_3, -OH, -OMe, -NH_2, o -NO_2. En algunas modalidades, a heteroalquilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, metil, etil, -CN, -CF_3, -OH, o -OMe. En algunas modalidades, el heteroalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[0043] "Heterocicloalquilo" hace referencia a un radical anular parcialmente saturado de 3 a 24 miembros, compuesto por 2 a 23 átomos de carbono y de uno a 8 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno, fósforo, silicio y azufre. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo está totalmente saturado. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno y oxígeno. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo está compuesto por uno a tres nitrógenos. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo está compuesto por uno dos nitrógenos. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo está compuesto por un nitrógeno. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo está compuesto por un nitrógeno y un oxígeno. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, el radical heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico tetracíclico, que puede incluir sistemas fusionados (cuando se fusionan con un arilo un anillo heteroarilo, el heterocicloalquilo está unido a través de un átomo no aromático), sistemas de anillos espiro puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono de azufre en el radical heterocicloalquilo pueden oxidarse opcionalmente; El átomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado. Los heterocicloalquilos representativos incluyen, pero no se limitan a, heterocicloalquilos con entre dos y quince átomos de carbono (por ejemplo, heterocicloalquiloC_2-C_{15} totalmente saturado heterocicloalqueniloC_2-C_{15}), de dos a diez átomos de carbono (por ejemplo, heterocicloalquiloC_2-C_{10} totalmente saturado heterocicloalqueniloC_2-C_{10}), de dos a ocho átomos de carbono (por ejemplo, heterocicloalquiloC_2-C_8 totalmente saturado heterocicloalqueniloC_2-C_8), de dos a siete átomos de carbono (por ejemplo, heterocicloalquiloC_2-C_7 totalmente saturado heterocicloalqueniloC_2-C_7), de dos a seis átomos de carbono (por ejemplo, heterocicloalquiloC_2-C_6 totalmente saturado

heterocicloalqueniloC_2-C_6), de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, heterocicloalquiloC_2-C_5 totalmente saturado heterocicloalqueniloC_2-C_5), de dos a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, heterocicloalquiloC_2-C_4 totalmente saturado heterocicloalqueniloC_2-C_4). Ejemplos de tales radicales heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, 1,3-dihidroisobenzofurano-1-ilo, 3-oxo-1,3-dihidroisobenzofurano-1-ilo, metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo, y 2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo. El término heterocicloalquilo también incluye formas anulares de los carbohidratos, incluyendo, pero no limitándose a los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. En algunas modalidades, los heterocicloalquilos tienen entre 2 y 10 carbonos en el Anillo. Se entiende que, al referirse al número de átomos de carbono en un heterocicloalquilo, el número de átomos de carbono en el heterocicloalquilo no es el mismo que el número total de átomos (incluidos los heteroátomos) que componen el heterocicloalquilo (es decir, átomos esqueléticos del Anillo heterocicloalquilo). En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquenilo, de 3 a 8 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquenilo, de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquenilo de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquenilo, de 4 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquenilo, de 5 a 6 miembros. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, a heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se describe a continuación, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, alcoxilo, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, y similares. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, metil, etil, -CN, -COOH, COOMe, -CF_3, -OH, -OMe, -NH_2, o -NO_2. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno, metil, etil, -CN, -CF_3, -OH, o -OMe. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[0044] "Heteroarilo" hace referencia a un radical de sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, fósforo, y azufre y al menos un anillo aromático. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que incluye nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende de uno a tres

heteroátomos seleccionados del grupo que incluye nitrógeno y oxígeno. En algunas modalidades, el heteroarilo está compuesto por uno a tres nitrógenos. En algunas modalidades, el heteroarilo está compuesto por uno dos nitrógenos. En algunas modalidades, el heteroarilo está compuesto por un nitrógeno. El radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados por puente (cuando se fusiona con un anillo cicloalquilo heterocicloalquilo, el heteroarilo es unido a través de un átomo aromático en El Anillo); y Los átomos de nitrógeno, carbono de azufre en el radical heteroarilo pueden oxidarse opcionalmente; El átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 10 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenilo-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, a heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, y similares. En algunas modalidades, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con halógeno, metil, etil, -CN, -COOH, COOMe, $-CF_3$, -OH, -OMe, $-NH_2$, o $-NO_2$. En algunas modalidades, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con halógeno, metil, etil, -CN, $-CF_3$, -OH, o -OMe. En algunas modalidades, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[0045] El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento circunstancia posteriormente descrito puede o puede no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, " alquilo opcionalmente sustituido " significa "alquilo" o "alquilo sustituido" como se ha definido anteriormente. Además, un grupo opcionalmente sustituido puede ser no sustituido (por ejemplo, $-CH_2CH_3$), completamente sustituido (por ejemplo, $-CF_2CF_3$), mono-sustituido (por ejemplo, $-CH_2CH_2F$) o sustituido en un nivel Intermediario entre mono-sustituido y completamente sustituido (por ejemplo, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CFHCHF_2$, etc.). Será entendido por quienes dominen la técnica, respecto a cualquier grupo que contenga uno más sustituyentes, que tales grupos no están destinados a introducir ninguna sustitución o patrones de

sustitución que sean estéricamente imprácticos y/o sintéticamente inviables. Por tanto, cualquier sustituyente descrito debe entenderse generalmente como con un peso molecular máximo de unos 1.000 daltons, y más típicamente, hasta aproximadamente 500 daltons.

[0046] El término "uno más" al referirse a un sustituyente opcional significa que el grupo sujeto está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o más sustituyentes. En algunas modalidades, el grupo sujeto está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes. En algunas modalidades, el grupo sujeto está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes. En algunas modalidades, el grupo sujeto está opcionalmente sustituido con uno dos sustituyentes. En algunas modalidades, el grupo sujeto está opcionalmente sustituido con un sustituyente. En algunas modalidades, el grupo sujeto está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes.

[0047] Una "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad de un compuesto administrada a un sujeto mamífero, ya sea en una dosis única o como parte de una serie de dosis, que es eficaz para producir un efecto terapéutico deseado.

[0048] El "tratamiento" de un individuo (por ejemplo, un mamífero, como un humano) o una célula es un tipo de intervención utilizada en un intento de alterar el curso natural de la célula o individuo. En algunas modalidades, el tratamiento incluye la administración de una composición farmacéutica, tras el inicio de un evento patológico el contacto con un agente etiológico e incluye la estabilización de la condición (por ejemplo, la condición no empeora) o el alivio de la enfermedad.

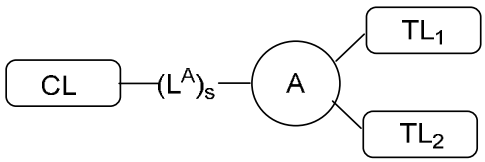
Compuestos

[0049] Se describen en la presente un conjugados que dirigen al receptor de CA-IX y composiciones farmacéuticas de los mismos. En algunas modalidades, se divulga en la presente el conjugado selectivo para CA-IX sobre CA-XII.

[0050] Los conjugados y las composiciones pueden ser útiles para tratar el cáncer. Los conjugados y las composiciones también pueden ser útiles en la obtención de imágenes y el diagnóstico de enfermedades.

[0051] En un aspecto, se describen en la presente los conjugados que comprenden un ligando dirigido que se une a una proteína CA-IX. En algunas modalidades, los conjugados descritos en este documento comprenden un ligando dirigido que se une a una proteína CA-IX y a un quelante de metales configurado para unirse a un radionúclido. En algunas modalidades, los conjugados descritos en este documento comprenden un radionúclido.

[0052] Se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (A), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (A);

En donde:

TL_1 representa una primera fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX;

TL_2 representa una segunda fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX;

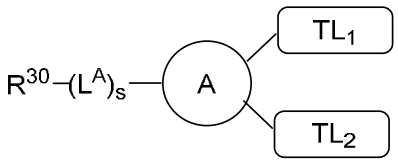
L^A representa un enlazador;

s es 0 o 1;

El Anillo A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

CL representa un quelante de metales.

[0053] Se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (AC), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (AC);

En donde:

TL_1 representa una primera fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX;

TL_2 representa una segunda fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX;

L^A representa un enlazador;

s es 0 o 1;

El Anillo A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

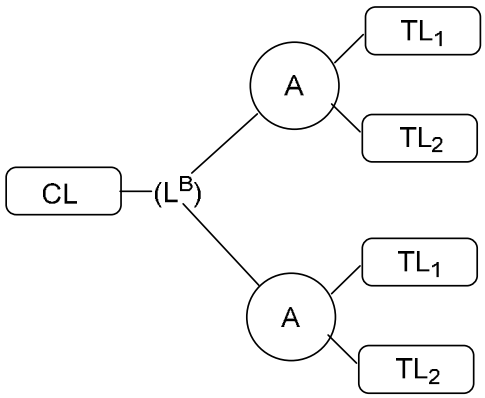
R^{30} es hidrógeno, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SF_5$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido (por ejemplo, con uno más R); o

R^{30} es una fracción de unión de albúmina o una fracción de carga útil ;

En donde R^a, R^b, R^c, R^d, y R tienen sus significados según la definición de la Fórmula (IA).

[0054] En algunas modalidades, el compuesto conjugado de Fórmula (AC) comprende un radioisótopo unido covalentemente.

[0055] Se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (A'), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (A');

En donde:

cada TL_1 representa independientemente una primera fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX;

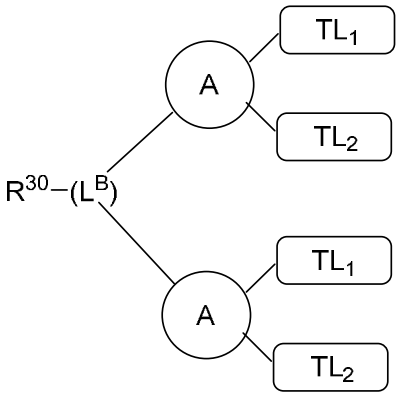
cada TL_2 representa independientemente una segunda fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX;

L^B representa un enlazador; y

cada Anillo A es independientemente un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

CL representa un quelante de metales.

[0056] Se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (AC'), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (AC');

En donde:

cada TL_1 representa independientemente una primera fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX;

cada TL_2 representa independientemente una segunda fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX;

L^B representa un enlazador;

cada Anillo A es independientemente un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R30 es hidrógeno, halógeno, CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SF_5$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC$_2$-C_6, alquiniloC$_2$-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido (por ejemplo, con uno más R); o

R^{30} es una fracción de unión de albúmina o una fracción de carga útil ;

En donde R^a, R^b, R^c, R^d, y R tienen sus significados según la definición de la Fórmula (IA).

[0057] En algunas modalidades, el compuesto conjugado de Fórmula (AC') comprende un radioisótopo unido covalentemente.

[0058] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A') o (AC'), cada TL_1 es igual. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A') o (AC'), cada TL_1 es diferente. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A') o (AC'), cada TL_2 es igual. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A') o (AC'), cada TL_2 es diferente. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A') o (AC'), cada Anillo A es igual. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A') o (AC'), cada Anillo A es diferente. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A') o (AC'), cada TL_1 es independientemente una fracción dirigida de la Fórmula (IA). En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A') o (AC'), cada TL_2 es independientemente una fracción dirigida de la Fórmula (IIA).

[0059] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'),

el Anillo A es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más R; y

cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-SF_5$, -SH, -S(=O)alquiloC_1-C_3, -S(=O)$_2$alquiloC_1-C_3, $-S(=O)_2NH_2$, -S(=O)$_2$NHalquiloC_1.C_3, -S(=O)$_2$N(alquiloC_1-C_3)$_2$, $-NH_2$, -NHalquiloC_1-C_3, -N(alquiloC_1-C_3)$_2$, -C(=O)alquiloC_1-C_3, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC_1-C_3, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NHalquiloC_1-C_3, -C(=O)N(alquiloC_1-C_3)$_2$, alquiloC_1-C_3, alcoxiloC_1-C_3, haloalquiloC_1-C_3, haloalcoxiloC_1-C_3, hidroxialquiloC_1-C_3, C_1-C_3aminoalquilo, heteroalquiloC_1-C_3, cicloalquiloC_3-C_6, o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

o dos R en el mismo átomo forman un oxo.

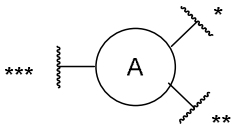
[0060] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'), el Anillo A es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno más R.

[0061] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'), el Anillo A es heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido por uno más R.

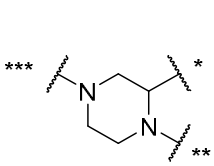
[0062] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC), el Anillo A es heterocicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituido por uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC), el Anillo A es heterocicloalquilo espirobicíclico opcionalmente sustituido con uno más R.

[0063] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC), el Anillo A es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC), el Anillo A es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'), el Anillo A es piperidinilo piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'), el Anillo A es piperidinilo opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC), el Anillo A es piperazinilo opcionalmente sustituido con uno más R.

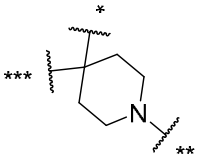
[0064] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'),



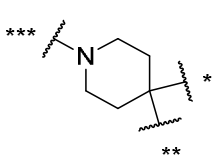
es



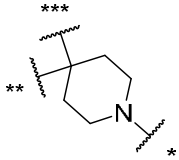
,



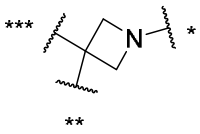
,



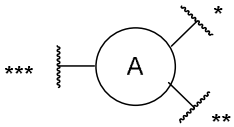
,



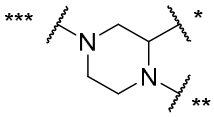
, o



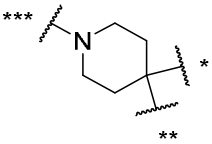
. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'),



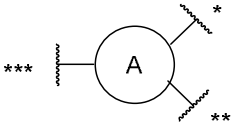
es



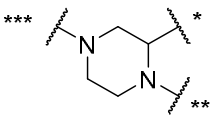
o



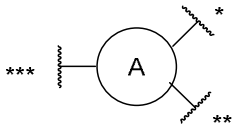
. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'),



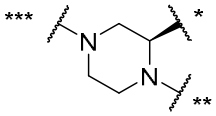
es



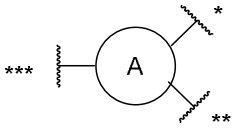
. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'),

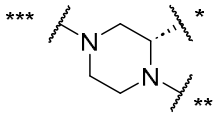


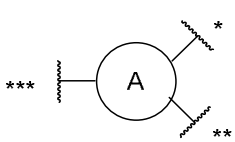
es

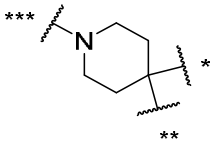


. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'),



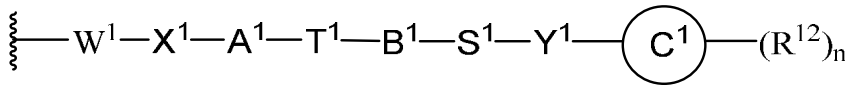
es


. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'),


es


. En algunas modalidades de la Fórmula (A) o Fórmula (AC), *** representa el punto de unión del Anillo A al enlazador L^A. En algunas modalidades de la Fórmula (A), cuando s es 0, *** representa el punto de unión del Anillo A al quelante de metales (CL). En algunas modalidades de la Fórmula (AC), cuando s es 0, *** representa el punto de unión del Anillo A a R^{30}. En algunas modalidades de la Fórmula (A) o Fórmula (AC), ** representa el punto de unión del Anillo A a TL1, y * representa el punto de unión del Anillo A a TL_2. En algunas modalidades de la Fórmula (A) o Fórmula (AC), * representa el punto de unión del Anillo A a TL_1, y ** representa el punto de unión del Anillo A a TL_2. En algunas modalidades de la Fórmula (A') o Fórmula (AC'), *** representa el punto de unión del Anillo A al enlazador L^B. En algunas modalidades de la Fórmula (A') o Fórmula (AC'), ** representa el punto de unión del Anillo A a una TL_1, y * representa el punto de unión del Anillo A a una TL_2. En algunas modalidades de la Fórmula (A') o Fórmula (AC'), * representa el punto de unión del Anillo A a una TL_1, y ** representa el punto de unión del Anillo A a una TL_2.

[0065] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'), TL_1 es de Fórmula (IA):



Fórmula (IA);

En donde:

W^1 está ausente, es -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, $-NR^{11}$-, -C(=O)-, $-C(=O)NR^{11}$-, $-NR^{11}C(=O)$-, $-S(=O)_2NR^{11}$-, o $-NR^{11}S(=O)_2$;

X^1 es alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituidos con uno más R y en donde uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono del alquilenoC_1-C_{10} son opcionalmente reemplazados por -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, -O-, o $-NR^{11}$-;

A^1 está ausente, es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno más R;

T^1 está ausente o alquilenoC_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno más R y en donde un átomo de carbono del alquilenoC_1-C_3 está opcionalmente reemplazado por -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, -O-, o $-NR^{11}$-;

B^1 está ausente, es alquilenoC_1-C_{10}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el alquileno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno

más R, y en donde uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono en el alquilenoC$_1$-C$_{10}$ son opcionalmente reemplazados por -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -O-, -NR^{11}-;

S^1 está ausente o alquilenoC$_1$-C$_3$ opcionalmente sustituido con uno más R y en donde uno dos átomos de carbono del alquilenoC$_1$-C$_3$ son opcionalmente reemplazados por -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -O-, o -NR^{11}-;

Y^1 está ausente, es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -NR^{11}-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{11}-, -NR^{11}C(=O)-, -S(=O)$_2$NR^{11}-, o -NR^{11}S(=O)$_2$;

R^{11} es hidrógeno, alquiloC$_1$-C$_6$, haloalquiloC$_1$-C$_6$, hidroxialquiloC$_1$-C$_6$, aminoalquiloC$_1$-C$_6$, o heteroalquiloC$_1$-C$_6$;

El Anillo C^1 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

cada R^{12} es independientemente halógeno, -CN, -NO$_2$, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^{c}R^d, -SF$_5$, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)$_2$R^a, -S(=O)$_2$NR^{c}R^d, -NR^{c}R^d, -NR^{b}C(=O)NR^{c}R^d, -NR^{b}C(=O)R^a, -NR^{b}C(=O)OR^b, -NR^{b}S(=O)$_2$R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^{c}R^d, alquiloC$_1$-C$_6$, haloalquiloC$_1$-C$_6$, hidroxialquiloC$_1$-C$_6$, aminoalquiloC$_1$-C$_6$, heteroalquiloC$_1$-C$_6$, alqueniloC$_2$-C$_6$, alquiniloC$_2$-C$_6$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

cada R^a es independientemente alquiloC$_1$-C$_6$, haloalquiloC$_1$-C$_6$, hidroxialquiloC$_1$-C$_6$, aminoalquiloC$_1$-C$_6$, heteroalquiloC$_1$-C$_6$, alqueniloC$_2$-C$_6$, alquiniloC$_2$-C$_6$, -L-cicloalquilo, -L-heterocicloalquilo, -L-arilo, o -L-heteroarilo, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquiloC$_1$-C$_6$, haloalquiloC$_1$-C$_6$, hidroxialquiloC$_1$-C$_6$, aminoalquiloC$_1$-C$_6$, heteroalquiloC$_1$-C$_6$, alqueniloC$_2$-C$_6$, alquiniloC$_2$-C$_6$, -L-cicloalquilo, -L-heterocicloalquilo, -L-arilo, o -L-heteroarilo, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente por uno más R;

R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC$_1$-C$_6$, haloalquiloC$_1$-C$_6$, hidroxialquiloC$_1$-C$_6$, aminoalquiloC$_1$-C$_6$, heteroalquiloC$_1$-C$_6$, alqueniloC$_2$-C$_6$, alquiniloC$_2$-C$_6$, -L-cicloalquilo, -L-heterocicloalquilo, -L-arilo, o -L-heteroarilo, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R;

o R^c y R^d se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno más R;

L está ausente o alquilenoC$_1$-C$_3$ opcionalmente sustituido con uno más R; y

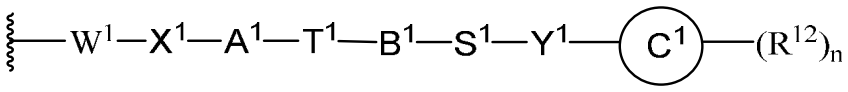
cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SF$_5$, -SH, -S(=O)alquiloC$_1$-C$_3$, -S(=O)$_2$alquiloC$_1$-C$_3$, -S(=O)$_2$NH$_2$, -S(=O)$_2$NHalquiloC$_1$-C$_3$, -S(=O)$_2$N(alquiloC$_1$-C$_3$)$_2$, -NH$_2$, -NHalquiloC$_1$-C$_3$, -N(alquiloC$_1$-C$_3$)$_2$, -C(=O)alquiloC$_1$-C$_3$, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC$_1$-C$_3$, -C(=O)NH$_2$, -

$C(=O)NHalquiloC_1$-C_3, $-C(=O)N(alquiloC_1-C_3)_2$, $alquiloC_1$-C_3, $alcoxiC_1$-C_3, $haloalquiloC_1$-C_3, $haloalcoxiloC_1$-C_3, $hidroxialquiloC_1$-C_3, $aminoalquiloC_1$-C_3, $heteroalquiloC_1$-C_3, $cicloalquiloC_3$-C_6, o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

o dos R en el mismo átomo forman un oxo;

o dos R en el mismo átomos diferentes se toman juntos para formar un cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo heteroarilo.

[0066] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'), TL_1 es de Fórmula (IA):



Fórmula (IA);

En donde:

W^1 está ausente, es -C(=O)-, o $-C(=O)NR^{11}$-;

X^1 es $alquilenoC_1$-C_{10};

A^1 está ausente o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno más R;

T^1 está ausente;

B^1 es $alquilenoC_1$-C_{10} o cicloalquilo;

S^1 está ausente;

Y^1 está ausente, es -O-, -S-, $-S(=O)_2$-, $-C(=O)NR^{11}$-, o $-NR^{11}C(=O)$-;

R^{11} es hidrógeno;

El Anillo C_1 es heteroarilo;

cada $R^1{}_2$ es independientemente halógeno, $--S(=O)_2NR^cR^d$, o $-NR^cR^d$;

n es 0, 1, 2, o 3;

R_c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, $alquiloC_1$-C_6, -L-cicloalquilo, o -L-arilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo, y arilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R;

L está ausente o $alquilenoC_1$-C_3; y

cada R es independientemente $alquiloC_1$-C_3 o $alcoxiloC_1$-C_3.

[0067] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), W^1 está ausente, es -O-, -S-, $-NR^{11}$-, -C(=O)-, $-C(=O)NR^{11}$-, o $-NR^{11}C(=O)$-.

[0068] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), W^1 está ausente, es -C(=O)-, o $-C(=O)NR^{11}$-.

[0069] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), W^1 está ausente.

[0070] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), W^1 es -C(=O)-.

[0071] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), W^1 es $-C(=O)NR^{11}$-.

[0072] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), X^1 es $alquilenoC_1$-C_6 opcionalmente sustituido con uno más R y en donde uno dos átomos de carbono del $alquilenoC_1$-C_6 se sustituyen opcionalmente por -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, -O-, o $-NR^{11}$-.

[0073] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), X^1 es alquilenoC_1-C_6.

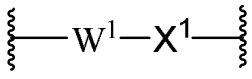
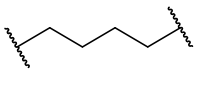
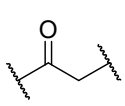
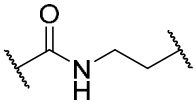
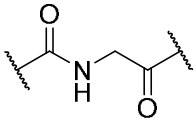
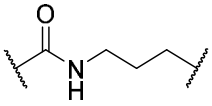
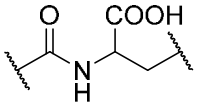
[0074] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), X^1 es alquilenoC_1-C_4.

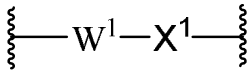
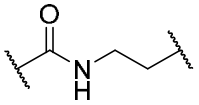
[0075] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), X^1 es -CH_2-.

[0076] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), X^1 es -CH_2CH_2-.

[0077] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), X^1 es -$CH_2CH_2CH_2$-.

[0078] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), X^1 es -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-.

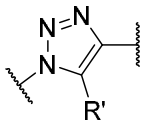
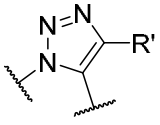
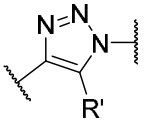
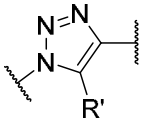
[0079] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA),  es  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

[0080] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA),  es  .

[0081] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), A^1 está ausente.

[0082] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), A^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno más R.

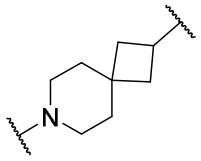
[0083] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), A^1 es triazolilo opcionalmente sustituido por uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), A^1 es triazolio no sustituido.

[0084] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), A^1 es  ,  , o  En donde R' es hidrógeno R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), A1 es  En donde R' es hidrógeno R. En algunas modalidades, R' es hidrógeno.

[0085] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), A^1 es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno más R.

[0086] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), A^1 es heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido por uno más R.

[0087] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), A^1 es heterocicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituido por uno más R.

[0088] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), A^1 es  .

[0089] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), T^1 está ausente o es alquilenoC_1-C_3.

[0090] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), T^1 está ausente.

[0091] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), B^1 es alquilenoC_1-C_{10} o cicloalquileno, en donde el alquileno y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno más R, y en donde uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono en el alquilenoC_1-C_{10} son opcionalmente reemplazados con -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -O-, o -NR^{11}-.

[0092] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), B^1 es alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido con uno más R, y en donde uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono en el alquilenoC_1-C_{10} son opcionalmente reemplazados por -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -O-, o -NR^{11}-.

[0093] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), B^1 es alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido por uno más R.

[0094] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), B^1 es alquilenoC_1-C_6.

[0095] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), B^1 es -$CH_2CH_2CH_2$-.

[0096] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), B^1 es -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-.

[0097] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), B^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno más R.

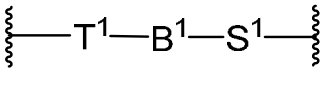
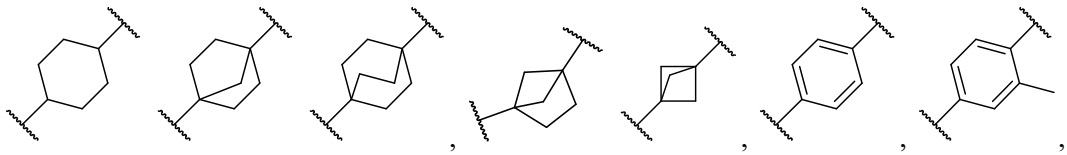
[0098] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), B^1 es un cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno más R.

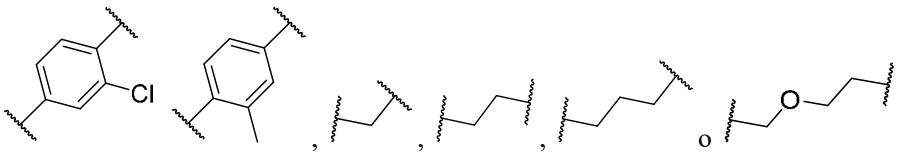
[0099] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), B^1 es un cicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituido por uno más R.

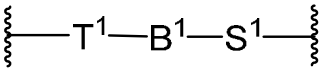
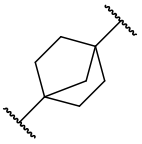
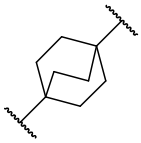
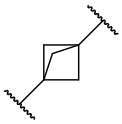
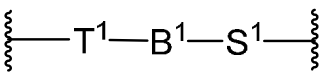
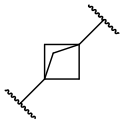
[00100] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), B^1 es biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, o biciclo[2.1.1]hexanilo.

[00101] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), B^1 es biciclo[1.1.1]pentanilo.

[00102] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), S^1 está ausente.

[00103] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA),  es  .

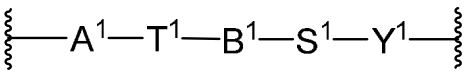
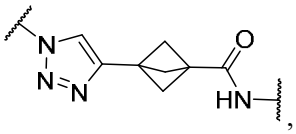
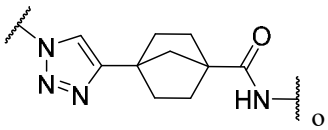
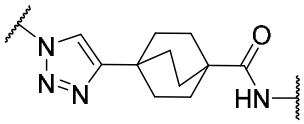
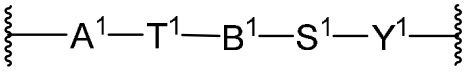
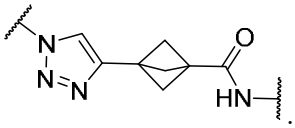


. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA),  es  ,  o  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA),  es  .

[00104] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), Y^1 está ausente, es -O-, -S-, -$S(=O)_2$-, -$C(=O)NR^{11}$-, o -$NR^{11}C(=O)$-.

[00105] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), Y^1 es -$S(=O)_2$-.

[00106] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), Y^1 es -$C(=O)NR^{11}$-.

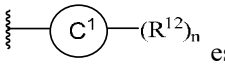
[00107] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA),  es  ,  o  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA),  es  .

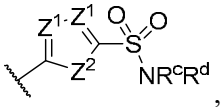
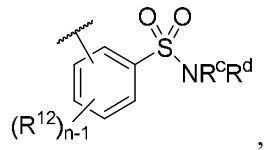
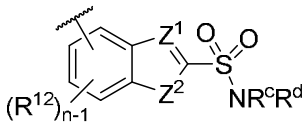
[00108] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), el Anillo C^1 es arilo heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), el Anillo C^1 es fenilo heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), el Anillo C^1 es heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), El Anillo C^1 es heteroarilo de 5 a 12 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), el Anillo C^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), El Anillo C^1 es heteroarilo de 5 a 6 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), el Anillo C^1 es heteroarilo de 7 a 10 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), el Anillo C^1 es heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), el Anillo C^1 es tiadiazolilo fenilo. En algunas

modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), el Anillo C^1 es tiadiazolilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), el Anillo C^1 es fenilo.

[00109] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), el Anillo C^1 es heteroarilo bicíclico.

[00110] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), el Anillo C^1 es benzotiazolilo imidazotiadiazolilo.

[00111] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA),  es

 ,  , o  ;

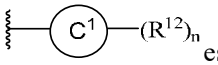
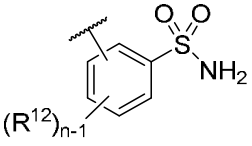
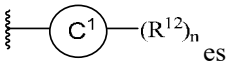
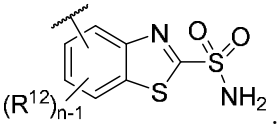
En donde cada Z^1 es independientemente -N- o $-CR^{12'}$-;

Z^2 es -O-, -S-, o $-NR^{12"}$-;

cada $R^{12'}$ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, cicloalquilo, o heterocicloalquilo; y

$R^{12"}$ es hidrógeno, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

[00112] En algunas modalidades, Z^2 es -O- o -S-. En algunas modalidades, Z^2 es -S-. En algunas modalidades, cada Z^1 es -N-.

[00113] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA),  es  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA),  es  .

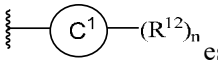
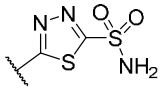
[00114] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), cada R^{12} es independientemente halógeno, - CN, -OH, $-OR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, o haloalquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), uno de R^{12} es $-S(=O)_2NR^cR^d$.

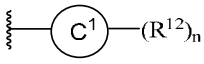
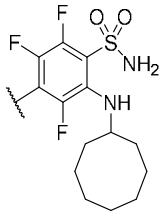
[00115] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), cada R^{12} es independientemente halógeno, - CN, -OH, $-OR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, o haloalquiloC_1-C_6.

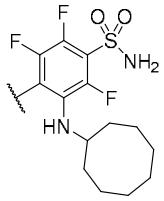
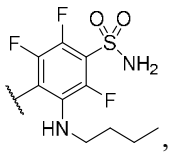
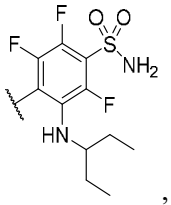
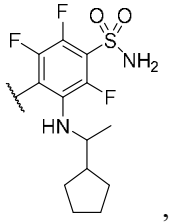
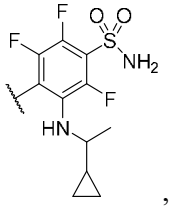
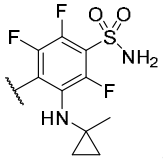
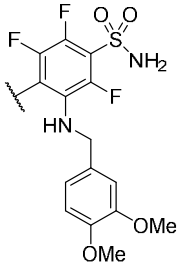
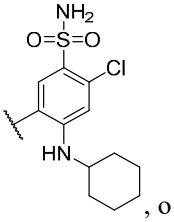
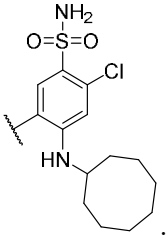
[00116] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), cada R^{12} es independientemente halógeno, - $S(=O)_2NR^cR^d$, o $-NR^cR^d$.

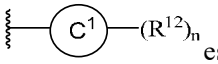
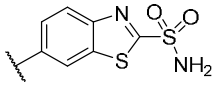
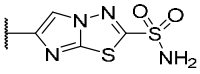
[00117] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), cada R^{12} es independientemente halógeno $-NR^cR^d$.

[00118] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), n es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), n es 0, 1, 2, o 3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), n es 0, 1, o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), n es 0 o 1.

[00119] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA),  es  .

[00120]  En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), 

es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

[00121] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA),  es  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA),  es  .

[00122] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), R^{11} es hidrógeno alquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), R^{11} es hidrógeno.

[00123] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), cada R^a es independientemente alquiloC_1-C_6;

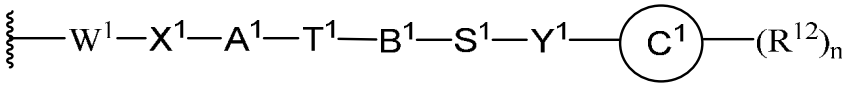
[00124] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), cada R^b es independientemente hidrógeno alquiloC_1-C_6;

[00125] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, -L-cicloalquilo, o -L-arilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo, y arilo está opcionalmente sustituido por uno más R.

[00126] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), L está ausente o es alquilenoC_1-C_3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), L está ausente. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), L es alquilenoC_1-C_3.

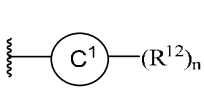
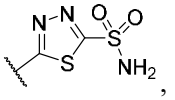
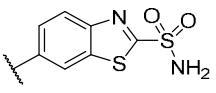
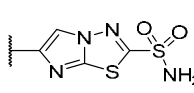
[00127] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IA), cada R es independientemente alquiloC_1-C_3 o alcoxiloC_1-C_3.

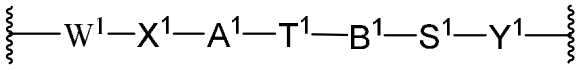
[00128] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'), TL_1 es de Fórmula (IA):

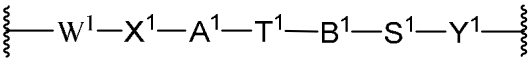


Fórmula (IA);

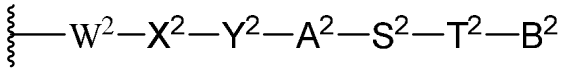
En donde

 es  ,  o  ; y

 se toman juntos para formar un grupo de enlace que comprende de 3 a 30 átomos (opcionalmente, 5-25 átomos, 8-20 átomos, 8-15 átomos, o 10-14 átomos, u 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 átomos) en la cadena lineal.

[00129] En algunas modalidades,  se toman juntos para formar un grupo de enlace que comprende de 3 a 30 átomos en la cadena lineal, que se seleccionan de C, N y O. En algunas modalidades, el grupo de enlace comprende de 3 a 30 átomos en la cadena lineal, incluyendo carbono, 1-5 N y 0-1 O. En algunas modalidades, el grupo de enlace comprende de 3 a 30 átomos en la cadena lineal seleccionada de N y C, incluyendo 2, 3, o 4 N. En algunas modalidades, el grupo de enlace comprende uno grupos cíclicos más, y los átomos de la cadena lineal comprenden una parte de los grupos cíclicos. En algunas modalidades, tanto A^1 como B^1 son grupos cíclicos. En algunas modalidades, el grupo de enlace comprende uno varios grupos seleccionados de -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -NR^{21}-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{21}-, -NR^{21}C(=O)-, -$S(=O)_2NR^{21}$-, or -$NR^{21}S(=O)_2$, alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroalquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, o una combinación de los mismos.

[00130] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'), TL_2 es de Fórmula (IIA):



Fórmula (IIA);

En donde:

W_2 está ausente, es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -NR^{21}-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{21}-, -NR^{21}C(=O)-, -S(=O)$_2$NR^{21}-, o -NR^{21}S(=O)$_2$;

X_2 está ausente o es C1-C10alquileno opcionalmente sustituido con uno más R, y en donde uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono del alquilenoC_1-C_{10} son opcionalmente reemplazados por -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -O-, o -NR^{21}-;

Y_2 está ausente, es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -NR^{21}-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{21}-, -NR^{21}C(=O)-, -S(=O)$_2$NR^{21}-, o -NR^{21}S(=O)$_2$;

A^2 está ausente, es alquilenoC_1-C_{10}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el alquileno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más R^{22};

cada R^{22} es independientemente halógeno, -CN, -NO$_2$, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^{c}R^d, -SF$_5$, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)$_2$R^a, -S(=O)$_2$NR^{c}R^d, -NR^{c}R^d, -NR^{b}C(=O)NR^{c}R^d, -NR^{b}C(=O)R^a, -NR^{b}C(=O)OR^b, -NR^{b}S(=O)$_2$R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^{c}R^d, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

S^2 está ausente, es -O-, -S-, -S(=O)-, - S(=O)$_2$-, -NR^{21}-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{21}-, -NR^{21}C(=O)-, -S(=O)$_2$NR^{21}-, o -NR^{21}S(=O)$_2$;

T^2 está ausente o es alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido con uno más R, y en donde uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono del alquilenoC_1-C_{10} se sustituyen opcionalmente por -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -O-, o -NR^{21}-;

R^{21} es hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, o heteroalquiloC_1-C_6;

(i) B^2 está ausente;

o

(ii) B^2 es -N(R^{23})$_2$;

cada R^{23} es independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

o

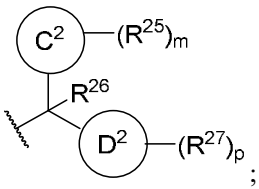
(iii) B^2 es $-CF_3$;

o

(iv) B^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno más R^{24};

cada R^{24} es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SF_5$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

o

(v) B^2 es 

;

El Anillo C^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

cada R^{25} es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SF_5$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

m es 0, 1, 2, 3, o 4;

R^{26} es hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6;

El Anillo D^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

cada R^{27} es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SF_5$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada R^a es independientemente alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, -L-cicloalquilo, -L-heterocicloalquilo, -L-arilo, o

-L-heteroarilo, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, -L-cicloalquilo, -L-heterocicloalquilo, -L-arilo, o -L-heteroarilo, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente por uno más R;

R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, -L-cicloalquilo, -L-heterocicloalquilo, -L-arilo, o -L-heteroarilo, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R;

o R^c y R^d se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno más R;

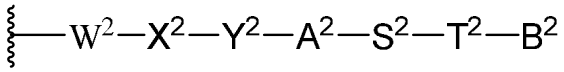
L está ausente o es alquilenoC_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno más R; y

cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SF_5, -SH, -S(=O)alquiloC_1-C_3, -$S(=O)_2$alquiloC_1-C_3, -$S(=O)_2NH_2$, -$S(=O)_2$NHalquiloC_1-C_3, -$S(=O)_2$N(alquiloC_1-C_3)$_2$, -NH_2, -NHalquiloC_1-C_3, -N(alquiloC_1-C_3)$_2$, -C(=O)alquiloC_1-C_3, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC_1-C_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHalquiloC_1-C_3, -C(=O)N(alquiloC_1-C_3)$_2$, alquiloC_1-C_3, alkoxiloC_1-C_3, haloalquiloC_1-C_3, haloalcoxiloC_1-C_3, hidroxialquiloC_1-C_3, aminoalquiloC_1-C_3, heteroalquiloC_1-C_3, cicloalquiloC_3-C_6, o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

o dos R en el mismo átomo forman un oxo;

o dos R en el mismo átomos diferentes se toman juntos para formar un cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo heteroarilo.

[00131] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'), TL_2 es de Fórmula (IIA):



Fórmula (IIA);

En donde:

W^2 está ausente, es -C(=O)-, o -NR^{21}C(=O)-;

X^2 es alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido por uno más R;

Y^2 está ausente, es -NR^{21}-, o -NR^{21}C(=O)-;

A^2 es alquilenoC_1-C_{10}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el alquileno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno más R^{22};

cada R^{22} es independientemente halógeno, -CN, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, C_1-haloalquiloC_6, o aminoalquiloC_1-C_6;

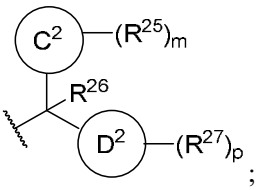
S^2 está ausente, es -NR^{21}-, -C(=O)-, o -NR^{21}C(=O)-;

T^2 está ausente o es alquilenoC$_1$-C$_{10}$;

R^{21} es hidrógeno;

B^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno más R^{24};

cada R^{24} es independientemente halógeno, -OH, -SF_5, alquiloC$_1$-C$_6$, haloalquiloC$_1$-C$_6$, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o B^2 es 

;

El Anillo C^2 es arilo;

cada R^{25} es independientemente halógeno, -OH, o alquiloC$_1$-C$_6$;

m es 0, 1, o 2;

R^{26} es hidrógeno alquiloC$_1$-C$_6$;

El Anillo D^2 es arilo;

cada R^{27} es independientemente halógeno, -OH, o alquiloC$_1$-C$_6$;

p es 0, 1, o 2;

cada R^b es independientemente hidrógeno alquiloC$_1$-C$_6$;

Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno alquiloC$_1$-C$_6$; y

cada R es independientemente -C(=O)OH o -C(=O)NH_2.

[00132] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), W^2 está ausente, es -C(=O)-, o -NR^{21}C(=O)-.

[00133] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), W^2 es -C(=O)-. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), W^2 está ausente. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), W^2 es -C(=O)-. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), W^2 es -NR_{21}C(=O)-.

[00134] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), X^2 es alquilenoC$_1$-C$_6$ opcionalmente sustituido por uno más R.

[00135] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), X^2 es alquilenoC$_1$-C$_4$ opcionalmente sustituido con uno más R.

[00136] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), X^2 es -CH_2-.

[00137] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), X^2 es -CH_2CH[C(=O)OH]- o -CH_2CH[C(=O)NH_2]-.

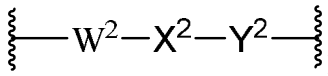
[00138] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), X^2 es -CH_2CH_2CH[(C=O)OH]- o -CH_2CH_2CH[C(=O)NH_2]-.

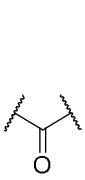
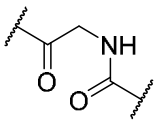
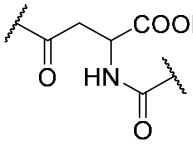
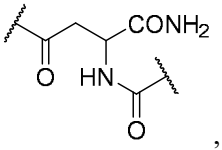
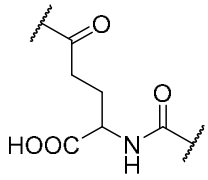
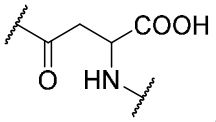
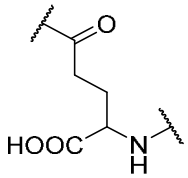
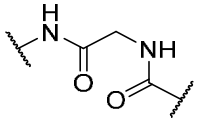
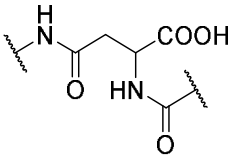
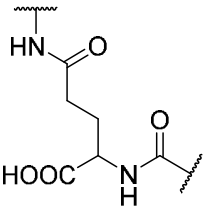
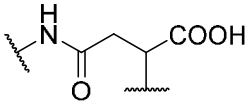
[00139] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), X^2 está opcionalmente sustituido con uno más R, y en donde uno dos átomos de carbono del alquilenoC$_1$-C$_{10}$ son reemplazados con -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -O-, o -NR^{21}-

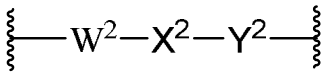
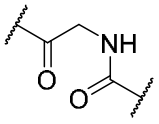
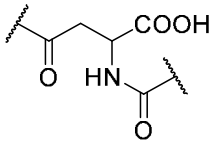
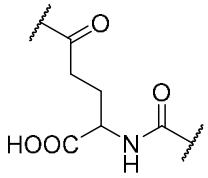
[00140] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), Y^2 está ausente, es -O-, -S-, -NR^{21}-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{21}-, o -NR^{21}C(=O)-.

[00141] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), Y^2 está ausente, es -NR^{21}-, o -NR^{21}C(=O)-.

[00142] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), Y^2 es -NR^{21}C(=O)-.

[00143]  En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA),

 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  o  .

[00144] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA),  es  „  , o  .

[00145] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es alquilenoC_1-C_{10}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el alquileno, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

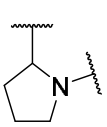
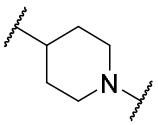
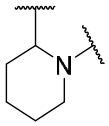
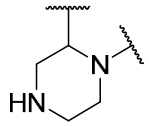
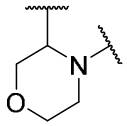
[00146] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

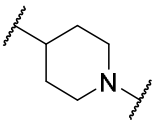
[00147] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es -CH_2CH[C(=O)OH]-.

[00148] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

[00149] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

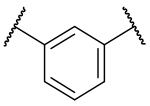
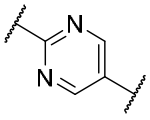
[00150] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es piperidinilo opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

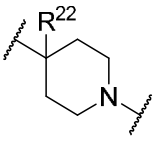
[00151] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es  ,  ,  ,  , o  , cada uno opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

[00152] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es  opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

[00153] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es arilo heteroarilo, en donde el arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

[00154] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

[00155] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es  o  , cada uno opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

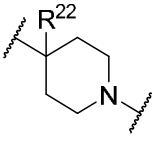
[00156] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es  .

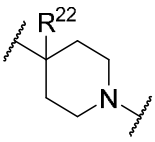
[00157] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), cada R^{22} es independientemente halógeno, - CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, o heteroalquiloC_1-C_6.

[00158] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), cada R^{22} es independientemente -CN, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C1-C6alquilo, o C1-C6aminoalquilo.

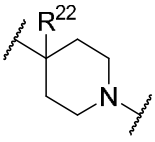
[00159] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), cada R^{22} es independientemente -C(=O)OR^b o -C(=O)NR^cR^d.

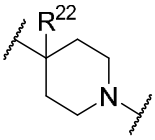
[00160] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), cada R^{22} es independientemente -C(=O)NR^cR^d.

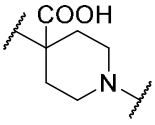
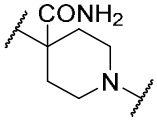
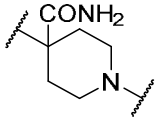
[00161] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es  y R^{22} es halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, o heteroalquiloC_1-C_6.

[00162] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es  y R^{22} es -CN, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, o aminoalquiloC_1-C_6.

[00163]

[00164] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es  y R^{22} es -C(=O)OR^b o -C(=O)NR^cR^d.

[00165] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es  y R^{22} es -C(=O)NR^cR^d.

[00166] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es  o  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), A^2 es  .

[00167] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), S^2 está ausente, es -O-, -S-, -NR21-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{21}-, o -NR^{21}C(=O)-.

[00168] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), S^2 está ausente, es -NR^{21}-, -C(=O)-, o -NR^{21}C(=O)-.

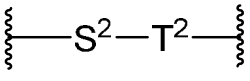
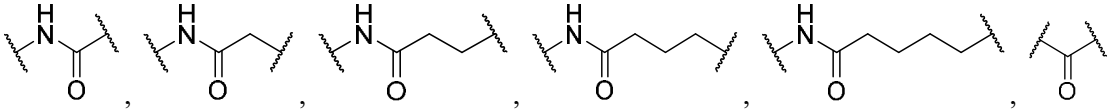
[00169] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), S^2 es -C(=O)- o -NR^{21}C(=O)-.

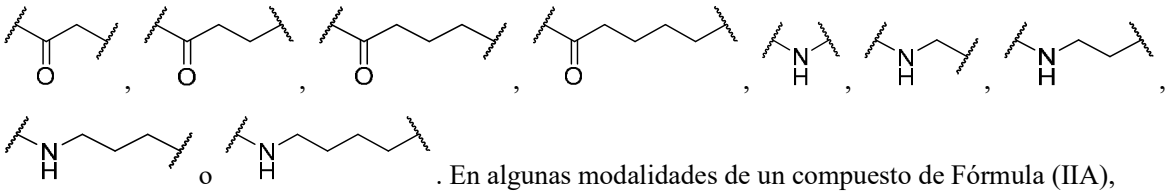
[00170] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), T^2 está ausente o es alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno más R.

[00171] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), T^2 es alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno más R.

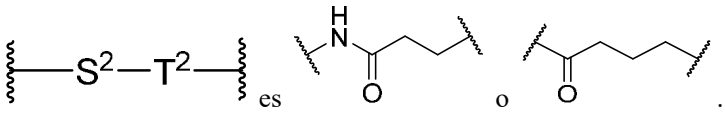
[00172] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), T^2 es -CH_2CH_2-.

[00173] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), T^2 es -$CH_2CH_2CH_2$-.

[00174] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA),  es 



. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA),



es o .

[00175] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), B^2 está ausente.

[00176] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), B^2 es $-N(R^{23})_2$.

[00177] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), B^2 es $-CF^3$.

[00178] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), B^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más R^{24}.

[00179] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), B^2 es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno más R^{24}.

[00180] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), B^2 es cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno más R^{24}.

[00181] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), B^2 es cicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituido con uno más R^{24}.

[00182] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), B^2 es fenilo opcionalmente sustituido por uno más R^{24}.

[00183] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), B^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno más R^{24}.

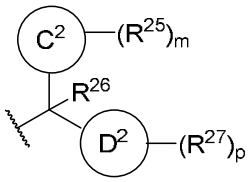
[00184] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), B^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros (por ejemplo, monocíclico heteroarilo bicíclico) opcionalmente sustituido por uno más R^{24}.

[00185] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), B^2 es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno más R^{24}.

[00186] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), B^2 es indazolilo, fenilo, piridilo, piridinilo, pirazinilo, piridinilo, piridazinilo, ciclopropil, ciclohexil, ciclobutilo, cicloheptilo, pirazolilo, oxazolilo, triazolilo, espiroheptanilo bicicloheptanilo.

[00187] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), cada R^{24} es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-SF_5$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R.

[00188] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), cada R^{24} es independientemente halógeno, -OH, alquiloC_1-C_6, o haloalquiloC_1-C_6.



[00189] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), B^2 es

En donde:

El Anillo C^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

cada R^{25} es independientemente halógeno-CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SF_5$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

m es 0, 1, 2, 3, o 4;

R^{26} es hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6;

El Anillo D^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

cada R^{27} es independientemente halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SF_5$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

p es 0, 1, 2, 3, o 4.

[00190] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), el Anillo C^2 es fenilo.

[00191] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), cada R^{25} es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, -SF5, -SH, -SRa, $-NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, o hidroxialquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), cada R^{25} es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, o alquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), cada R^{25} es independientemente -OH.

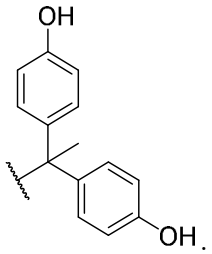
[00192] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), m es 0 o 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), m es 0, 1, o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), m es 0. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), m es 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), m es 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), m es 3.

[00193] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), El Anillo D^2 es fenilo.

[00194] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), cada R^{27} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -SF_5, -SH, -SR^a, -NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, o hidroxialquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), cada R^{27} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, o alquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), cada R^{27} es independientemente -OH.

[00195] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), p es 0 o 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), p es 0, 1, o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), p es 0. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), p es 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), p es 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), p es 3.

[00196] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), R^{26} es hidrógeno alquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), R^{26} es alquiloC_1-C_6.

[00197] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), B^2 es  .

[00198] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), R^{21} es hidrógeno alquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), R^{21} es hidrógeno.

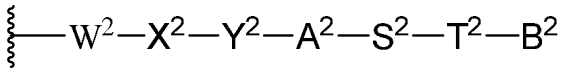
[00199] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), cada R^a es independientemente alquiloC_1-C_6;

[00200] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), cada R^b es independientemente hidrógeno alquiloC_1-C_6.

[00201] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno alquiloC_1-C_6.

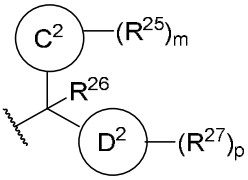
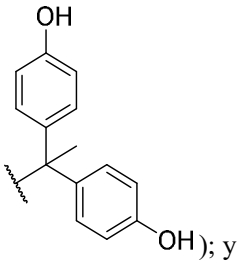
[00202] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IIA), cada R es independientemente -C(=O)OH o -$C(=O)NH_2$.

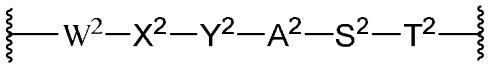
[00203] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (AC), (A') o (AC'), TL^2 es de Fórmula (IIA):

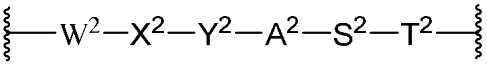


Fórmula (IIA);

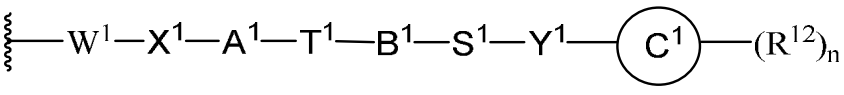
En donde

B^2 es  (por ejemplo, ); y

 se toman juntos para formar un grupo de enlace que comprende de 3 a 30 átomos (opcionalmente, 5-25 átomos, 8-20 átomos, 8-15 átomos, o 10-14 átomos, u 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 átomos) en la cadena lineal.

[00204] En algunas modalidades,  juntos forman un grupo de enlace que comprende de 3 a 30 átomos en la cadena lineal, que se seleccionan de C, N y O. En algunas modalidades, el grupo de enlace comprende de 3 a 30 átomos en la cadena lineal, incluyendo carbono, 1-5 N y 0-1 O. En algunas modalidades, el grupo de enlace comprende de 3 a 30 átomos en la cadena lineal seleccionada de N y C, incluyendo 2, 3, o 4 N. En algunas modalidades, el grupo de enlace comprende uno grupos cíclicos más, y los átomos de la cadena lineal comprenden una parte de los grupos cíclicos. En algunas modalidades, A^2 es un grupo cíclico. En algunas modalidades, el grupo de enlace comprende uno varios grupos seleccionados de -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -NR^{21}-, -C(=O)-, -$C(=O)NR^{21}$-, -$NR^{21}C(=O)$-, -$S(=O)_2NR^{21}$-, o -$NR^{21}S(=O)_2$, alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroalquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, o una combinación de los mismos.

[00205] En algunas modalidades, se divulga en la presente un conjugado radiofarmacéutico que comprende: (i) un radionúclido seleccionado de la Tabla 3 (por ejemplo, ^{225}Ac, ^{177}Lu, ^{64}Cu, y ^{68}Ga) y (ii) un compuesto de Fórmula (A), o una sal de la misma, en donde el CL es seleccionado de un quelante de los FIGs 1-19 (por ejemplo, DOTA, DOTA-GA); s es 0; El Anillo A es piperidinilo piperazinilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

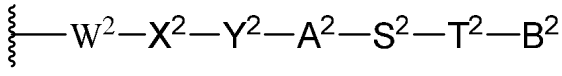
TL_1 es de Fórmula (IA) 

Fórmula (IA);

En donde:

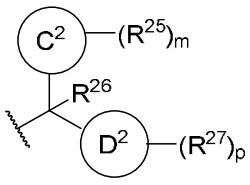
W^1 está ausente, es -C(=O)-, o -$C(=O)NR^{11}$-; X^1 es alquilenoC_1-C_{10}; A^1 está ausente o es heteroarilo (por ejemplo, triazolilo) opcionalmente sustituido por uno más R; T^1 está ausente; B^1 es alquilenoC_1-C_{10} o cicloalquilo (por ejemplo, biciclo[1.1.1]pentanilo); S^1 está ausente; Y^1 está ausente, es -O-, -S-, -

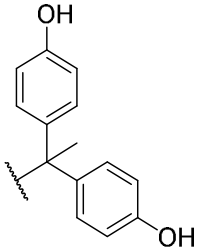
$S(=O)_2$-, -C(=O)NR^{11}-, o -NR^{11}C(=O)-; $R1^1$ es hidrógeno; El Anillo C^1 es heteroarilo; cada R^{12} es independientemente halógeno, -$S(=O)_2NR^cR^d$, o -NR^cR^d; y n es 0, 1, 2, o 3; y

TL2 es de Fórmula (IIA):  Fórmula (IIA);

En donde:

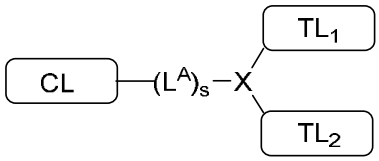
W^2 está ausente, es -C(=O)-, o -NR^{21}C(=O)-; X^2 es alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido por uno más R; Y^2 está ausente, es -NR^{21}-, o -NR^{21}C(=O)-; A^2 es alquilenoC_1-C_{10}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el alquileno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno más R^{22}; cada R^{22} es independientemente halógeno, -CN, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, o haloalquiloC_1-C_6; S^2 está ausente, es -NR^{21}-, -C(=O)-, o -NR^{21}C(=O)-; T^2 está ausente o es alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido con uno más R, y en donde uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono del alquilenoC_1-C_{10} se sustituyen opcionalmente por -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -O-, o -NR^{21}-; R^{21} es hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, o heteroalquiloC_1-C_6; B^2 es



(por ejemplo, 

); El Anillo C^2 es arilo; cada R^{25} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, o haloalquiloC_1-C_6; m es 0, 1, o 2; R^{26} es hidrógeno, alquiloC_1-C_6, o haloalquiloC_1-C_6; El Anillo D^2 es arilo; cada R^{27} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, o haloalquiloC_1-C_6; p es 0, 1, o 2.

[00206] También se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (B), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (B);

En donde:

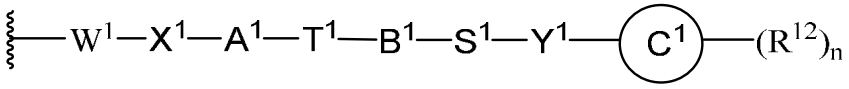
L^A representa un enlazador;

s es 0 o 1;

CL representa un quelante de metales;

X es N, CH opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

TL_1 es de Fórmula (IB):



Fórmula (IB);

En donde:

W^1 está ausente, es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -NR^{11}-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{11}-, -NR^{11}C(=O)-, -S(=O)$_2$NR^{11}-, o -NR^{11}S(=O)$_2$;

X^1 es alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido con uno más R y en donde uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono del alquilenoC_1-C_{10} son opcionalmente reemplazados por -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -O-, o -NR^{11}-;

A^1 está ausente, es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno más R;

T^1 está ausente o es alquilenoC_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno más R y en donde un átomo de carbono del alquilenoC_1-C_3 está opcionalmente reemplazado por -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -O-, -NR^{11}-;

B^1 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, o arilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, y arilo está opcionalmente sustituido por uno más R; o

B^1 es heteroarilo sustituido con uno más R;

S^1 está ausente o es alquilenoC_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno más R y en donde uno dos átomos de carbono del alquilenoC_1-C_3 se sustituyen opcionalmente por -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -O-, o -NR^{11}-;

Y^1 está ausente, es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -NR^{11}-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{11}-, -NR^{11}C(=O)-, -S(=O)$_2$NR^{11}-, o -NR^{11}S(=O)$_2$;

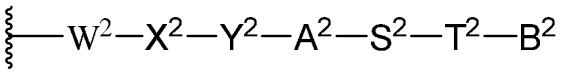
R^{11} es hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, o heteroalquiloC_1-C_6;

El Anillo C^1 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

cada R^{12} es independientemente halógeno, CN, -NO$_2$, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^{c}R^d, -SF$_5$, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)$_2$R^a, -S(=O)$_2$NR^{c}R^d, -NR^{c}R^d, -NR^{b}C(=O)NR^{c}R^d, -NR^{b}C(=O)R^a, -NR^{b}C(=O)OR^b, -NR^{b}S(=O)$_2$R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^{c}R^d, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

TL_2 es de Fórmula (IIB):



Fórmula (IIB);

En donde:

W^2 está ausente, es -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -NR^{21}-, -C(=O)-, -$C(=O)NR^{21}$-, -$NR^{21}C(=O)$-, -$S(=O)_2NR^{21}$-, o -$NR^{21}S(=O)_2$;

X^2 está ausente o es alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido con uno más R, y en donde uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono del alquilenoC_1-C_{10} son opcionalmente reemplazados por -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -O-, o -NR^{21}-;

Y^2 está ausente, es -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -NR^{21}-, -C(=O)-, -$C(=O)NR^{21}$-, -$NR^{21}C(=O)$-, -$S(=O)_2NR^{21}$-, o -$NR^{21}S(=O)_2$;

A^2 está ausente, es alquilenoC_1-C_{10}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el alquileno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más R^{22};

cada R^{22} es independientemente halógeno, --CN, -NO_2, -OH, -OR^a, -$OC(=O)R^a$, -$OC(=O)OR^b$, -$OC(=O)NR^cR^d$, -SF_5, -SH, -SR^a, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2NR^cR^d$, -NR^cR^d, -$NR^bC(=O)NR^cR^d$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^b$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^b$, -$C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

S^2 está ausente, es -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -NR^{21}-, -C(=O)-, -$C(=O)NR^{21}$-, -$NR^{21}C(=O)$-, -$S(=O)_2NR^{21}$-, o -$NR^{21}S(=O)_2$;

T^2 está ausente o es alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido con uno más R, y en donde uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono del alquilenoC_1-C_{10} son opcionalmente reemplazados por -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -O-, o -NR^{21}-;

R^{21} es hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, o heteroalquiloC_1-C_6;

(i) B^2 está ausente;

o

(ii) B^2 es -$N(R^{23})_2$;

cada R^{23} es independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

o

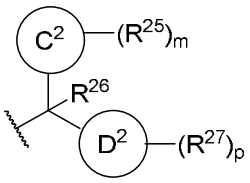
(iii) B^2 es -CF_3;

o

(iv) B^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno más R^{24};

cada R^{24} es independientemente halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, -$OC(=O)R^a$, -$OC(=O)OR^b$, -$OC(=O)NR^cR^d$, -SF_5, -SH, -SR^a, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2NR^cR^d$, -NR^cR^d, -$NR^bC(=O)NR^cR^d$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^b$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^b$, -$C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

o

(v) B^2 es 

;

El Anillo C^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

cada R^{25} es independientemente halógeno, --CN, -NO_2, -OH, -OR^a, -$OC(=O)R^a$, -$OC(=O)OR^b$, -$OC(=O)NR^cR^d$, -SF_5, -SH, -SR^a, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2NR^cR^d$, -NR^cR^d, -$NR^bC(=O)NR^cR^d$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^b$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^b$, -$C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

m es 0, 1, 2, 3, o 4;

R^{26} es hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, o heteroalquiloC_1-C_6;

El Anillo D^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

cada R^{27} es independientemente halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, -$OC(=O)R^a$, -$OC(=O)OR^b$, -$OC(=O)NR^cR^d$, -SF_5, -SH, -SR^a, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2NR^cR^d$, -NR^cR^d, -$NR^bC(=O)NR^cR^d$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^b$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^b$, -$C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada R^a es independientemente alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, -L-cicloalquilo, -L-heterocicloalquilo, -L-arilo, o -L-heteroarilo, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, -L-cicloalquilo, -L-

heterocicloalquilo, -L-arilo, o -L-heteroarilo, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente por uno más R;

R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, -L-cicloalquilo, -L-heterocicloalquilo, -L-arilo, o -L-heteroarilo, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R;

o R^c y R^d se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno más R;

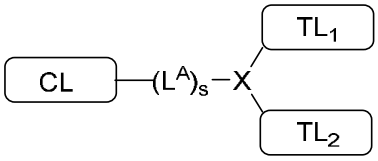
L está ausente o es alquilenoC_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno más R; y

cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-SF_5$, -SH, -S(=O)alquiloC_1-C_3, $-S(=O)_2$alquiloC_1-C_3, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2$NHalquiloC_1-C_3, $-S(=O)_2N$(alquiloC_1-$C_3)_2$, $-NH_2$, -NHalquiloC_1-C_3, -N(alquiloC_1-$C_3)_2$, -C(=O)alquiloC_1-C_3, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC_1-C_3, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NHalquiloC_1-C_3, -C(=O)N(alquiloC_1-$C_3)_2$, alquiloC_1-C_3, alcoxiloC_1-C_3, haloalquiloC_1-C_3, haloalcoxiloC_1-C_3, hidroxialquiloC_1-C_3, aminoalquiloC_1-C_3, heteroalquiloC_1-C_3, cicloalquiloC_3-C_6, o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

o dos R en el mismo átomo forman un oxo;

o dos R en el mismo átomos diferentes se toman juntos para formar un cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo heteroarilo.

[00207] También se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (B), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (B);

En donde:

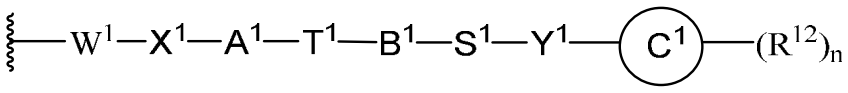
L^A representa un enlazador;

s es 0 o 1;

CL representa un quelante de metales;

X es N, CH opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

TL_1 es de Fórmula (IB):



Fórmula (IB);

En donde:

W^1 está ausente, es -C(=O)-, o -C(=O)NR^{11}-;

X^1 es alquilenoC_1-C_{10};

A^1 está ausente o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno más R;

T^1 está ausente;

B^1 es cicloalquilo;

S^1 está ausente;

Y^1 está ausente, es -O-, -S-, -S(=O)$_2$-, -C(=O)NR^{11}-, o -NR^{11}C(=O)-;

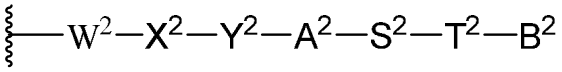
R^{11} es hidrógeno;

El Anillo C^1 es heteroarilo;

cada R^{12} es independientemente halógeno, -S(=O)$_2$$NR^cR^d$, o -$NR^cR^d$; y

n es 0, 1, 2, o 3;

TL_2 es de Fórmula (IIB):



Fórmula (IIB);

En donde:

W^2 está ausente, es -C(=O)-, o -NR^{21}C(=O)-;

X^2 es C1-C10alquileno opcionalmente sustituido por uno más R;

Y^2 está ausente, es -NR^{21}-, o -NR^{21}C(=O)-;

A^2 es C1-C10alquileno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el alquileno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno más R^{22};

cada R^{22} es independientemente halógeno, -CN, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, o aminoalquiloC_1-C_6;

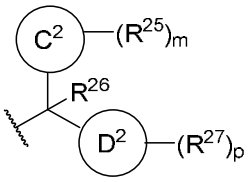
S^2 está ausente, es -NR^{21}-, -C(=O)-, o -NR^{21}C(=O)-;

T^2 está ausente o es alquilenoC_1-C_{10};

R^{21} es hidrógeno;

B^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno más R^{24};

cada R^{24} es independientemente halógeno, -OH, -SF_5, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o B^2 es 

;

El Anillo C^2 es arilo;

cada R^{25} es independientemente halógeno, -OH, o alquiloC_1-C_6;

m es 0, 1, o 2;

R^{26} es hidrógeno alquiloC_1-C_6;

El Anillo D^2 es arilo;

cada R^{27} es independientemente halógeno, -OH, o alquiloC_1-C_6;

p es 0, 1, o 2;

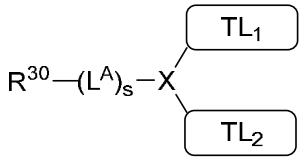
cada R^b es independientemente hidrógeno alquiloC_1-C_6;

R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, -L-cicloalquilo, o -L-arilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo, y arilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R;

L está ausente o es alquilenoC_1-C_3; y

cada R es independientemente alquiloC_1-C_3, alcoxiloC_1-C_3, -C(=O)OH, o -C(=O)NH_2.

[00208] Se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (BC), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (BC)

En donde:

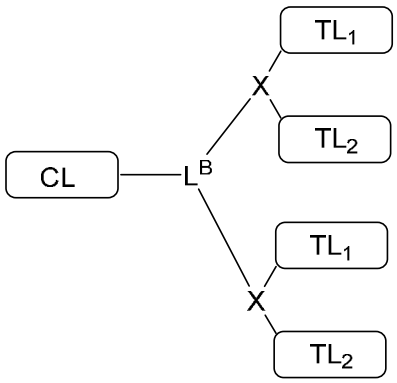
R^{30} es hidrógeno, halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SF_5, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2NR^cR^d$, -NR^cR^d, -$NR^bC(=O)NR^cR^d$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^b$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido (por ejemplo, con uno más R); o

R^{30} es una fracción de unión de albúmina o una fracción de carga útil;

En donde los grupos restantes tienen sus significados según la definición de la Fórmula (B).

[00209] En algunas modalidades, el compuesto conjugado de Fórmula (BC) comprende un radioisótopo unido covalentemente.

[00210] También se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (B'), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (B');

En donde:

L^B representa un enlazador;

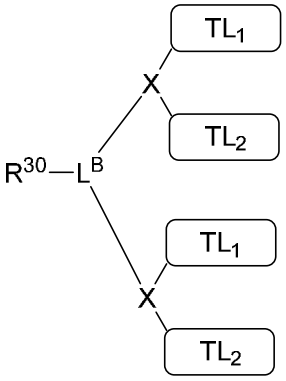
CL representa un quelante de metales;

cada X es independientemente N, CH opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada TL_1 representa una primera fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX; y

cada TL_2 representa una segunda fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX.

[00211] También se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (BC'), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (BC');

En donde:

L^B representa un enlazador;

cada X es independientemente N, CH opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada TL_1 representa una primera fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX;

cada TL_2 representa una segunda fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX;

R^{30} es hidrógeno, halógeno, --CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SF_5$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, -

$NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido (por ejemplo, con uno más R); o

R^{30} es una fracción de unión de albúmina o una fracción de carga útil ;

En donde los grupos restantes tienen sus significados según la definición de la Fórmula (B).

[00212] En algunas modalidades, el compuesto conjugado de Fórmula (BC') comprende un radioisótopo unido covalentemente.

[00213] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B') o (BC'), cada TL_1 es igual. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B') o (BC'), cada TL_1 es diferente. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B') o (BC'), cada TL_2 es igual. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B') o (BC'), cada TL_2 es diferente. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B') o (BC'), cada X es igual. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B') o (BC'), cada X es diferente. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B') o (BC'), cada TL_1 es independientemente una fracción dirigida de Fórmula (IB). En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B') o (BC'), cada TL_2 es independientemente una fracción dirigida de Fórmula (IIB).

[00214] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B') o (BC'), cada TL_1 es definido en la Fórmula (B). En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B') o (BC'), cada TL_2 es definido en la Fórmula (B).

[00215] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (BC), (B'), (BC') o (IB), T^1 está ausente o es C1-C3alquileno.

[00216] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IB), T^1 está ausente.

[00217] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IB), B^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno más R.

[00218] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IB), B^1 es un cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno más R.

[00219] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IB), B^1 es un cicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituido con uno más R.

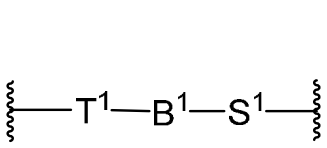
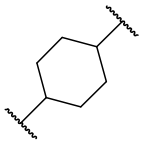
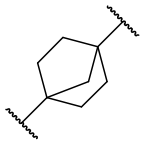
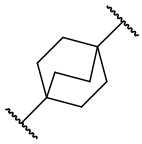
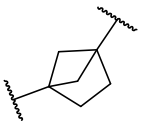
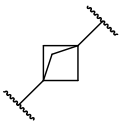
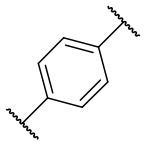
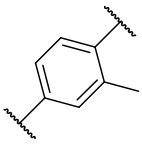
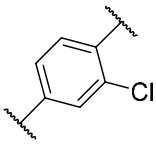
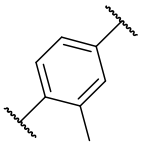
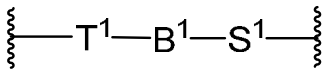
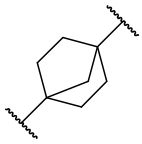
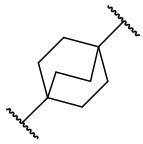
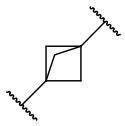
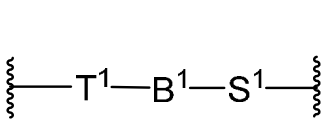
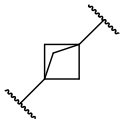
[00220] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IB), B^1 es biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, o biciclo[2.1.1]hexanilo.

[00221] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IB), B^1 es biciclo[1.1.1]pentanilo.

[00222] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IB), B^1 es heterocicloalquilo, que opcionalmente se sustituye por uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IB), B^1 es arilo opcionalmente sustituido con uno más R.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IB), B^1 es heteroarilo sustituido con uno más R.

[00223] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IB), S^1 está ausente.

[00224] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IB),  es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IB),  es  ,  , o  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IB),  es  .

[00225] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2 es alquilenoC_1-C_{10}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el alquileno, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

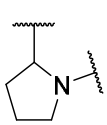
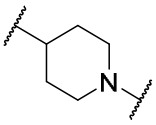
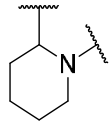
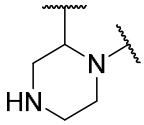
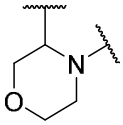
[00226] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2 es alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

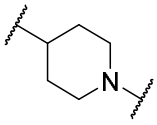
[00227] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2 es -$CH_2CH[C(=O)OH]$-.

[00228] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2 es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

[00229] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2 es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

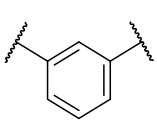
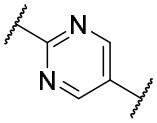
[00230] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2 es piperidinilo opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

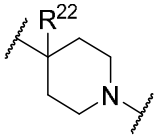
[00231] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2 es  ,  ,  ,  , o  , cada uno opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

[00232] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2 es  opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

[00233] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2 es arilo heteroarilo, en donde el arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

[00234] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

[00235] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2 es  o  , cada uno opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

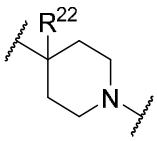
[00236] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2 es  .

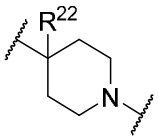
[00237] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), cada R^{22} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, o heteroalquiloC_1-C_6.

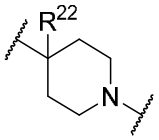
[00238] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), cada R^{22} es independientemente -CN, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, o aminoalquiloC_1-C_6.

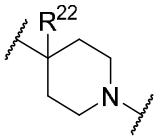
[00239] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), cada R^{22} es independientemente -C(=O)OR^b o -C(=O)NR^cR^d.

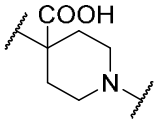
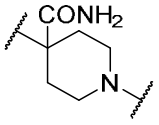
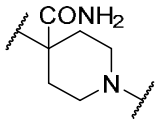
[00240] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), cada R^{22} es independientemente -C(=O)NR^cR^d.

[00241] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2 es  y R^{22} es halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, o heteroalquiloC_1-C_6.

[00242] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2  es y R^{22} es -CN, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, o aminoalquiloC_1-C_6.

[00243] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2  es y R^{22} es -C(=O)OR^b o -C(=O)NR^cR^d.

[00244] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2 es  y R^{22} es -C(=O)NR^cR^d.

[00245] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2 es   o . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), A^2 es  .

[00246] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), cada R^a es independientemente alquiloC_1-C_6.

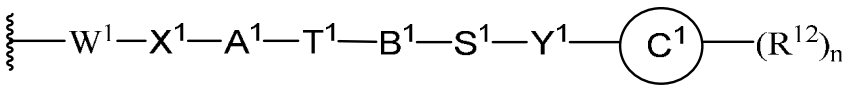
[00247] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), cada R^b es independientemente hidrógeno alquiloC_1-C_6.

[00248] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, -L-cicloalquilo, o -L-arilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo, y arilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R.

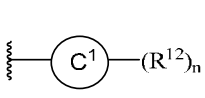
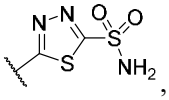
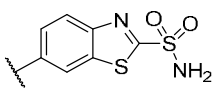
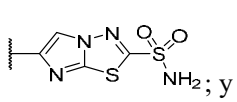
[00249] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), L está ausente o es alquilenoC_1-C_3.

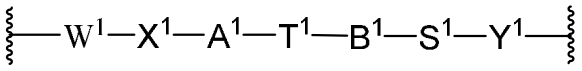
[00250] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), o (IIB), cada R es independientemente alquiloC_1-C_3, alcoxiloC_1-C_3, -C(=O)OH, o -C(=O)NH_2.

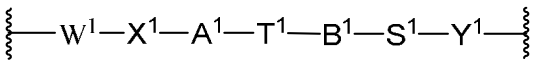
[00251] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (IIB), (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC), TL_1 tiene una estructura de



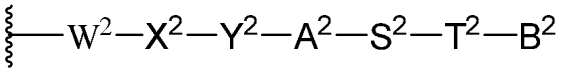
En donde

 es  ,  o  ; y

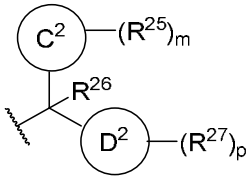
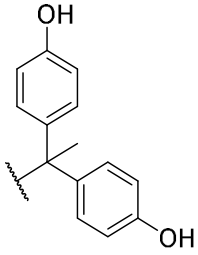
 se toman juntos para formar un grupo de enlace que comprende de 3 a 30 átomos (opcionalmente, 5-25 átomos, 8-20 átomos, 8-15 átomos, o 10-14 átomos, u 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 átomos) en la cadena lineal. En algunas modalidades,

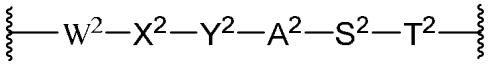
 se toman juntos para formar un grupo de enlace que comprende de 3 a 30 átomos en la cadena lineal, que se seleccionan de C, N y O. En algunas modalidades, el grupo de enlace comprende de 3 a 30 átomos en la cadena lineal, incluyendo carbono, 1-5 N y 0-1 O. En algunas modalidades, el grupo de enlace comprende de 3 a 30 átomos en la cadena lineal seleccionada de N y C, incluyendo 2, 3, o 4 N. En algunas modalidades, el grupo de enlace comprende uno grupos cíclicos más, y los átomos de la cadena lineal comprenden una parte de los grupos cíclicos. En algunas modalidades, tanto A1 como B1 son grupos cíclicos. En algunas modalidades, el grupo de enlace comprende uno varios grupos seleccionados de O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-NR^{21}-$, -C(=O)-, $-C(=O)NR^{21}-$, $-NR^{21}C(=O)-$, $-S(=O)_2NR^{21}-$, or $-NR^{21}S(=O)_2$, alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroalquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, o una combinación de los mismos.

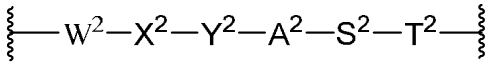
[00252] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (IIB), (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC), TL_2 es de la estructura de



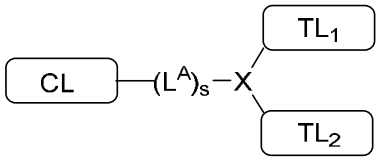
En donde

B^2 es  (por ejemplo, ); y

 se toman juntos para formar un grupo de enlace que comprende de 3 a 30 átomos (opcionalmente, 5-25 átomos, 8-20 átomos, 8-15 átomos, o 10-14 átomos, u 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 átomos) en la cadena lineal. En algunas modalidades,

 juntos forman un grupo de enlace que comprende de 3 a 30 átomos en la cadena lineal, que se seleccionan de C, N y O. En algunas modalidades, el grupo de enlace comprende de 3 a 30 átomos en la cadena lineal, incluyendo carbono, 1-5 N y 0-1 O. En algunas modalidades, el grupo de enlace comprende de 3 a 30 átomos en la cadena lineal seleccionada de N y C, incluyendo 2, 3, o 4 N. En algunas modalidades, el grupo de enlace comprende uno grupos cíclicos más, y los átomos de la cadena lineal comprenden una parte de los grupos cíclicos. En algunas modalidades, A2 es un grupo cíclico. En algunas modalidades, el grupo de enlace comprende uno varios grupos seleccionados de -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -NR^{21}-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{21}-, -$NR^{21}C(=O)$-, -$S(=O)_2NR^{21}$-, or -$NR^{21}S(=O)_2$, alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroalquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, o una combinación de los mismos.

[00253] También se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (C), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (C);

En donde:

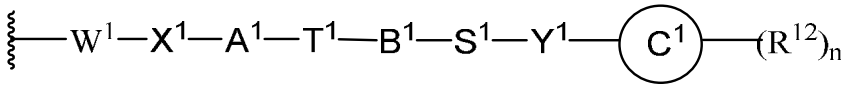
L^A representa un enlazador;

s es 0 o 1;

CL representa un quelante de metales;

X es N, CH opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

TL_1 es de Fórmula (IC):



Fórmula (IC);

En donde:

W^1 está ausente, es -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -NR^{11}-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{11}-, -$NR^{11}C(=O)$-, -$S(=O)_2NR^{11}$-, o -$NR^{11}S(=O)_2$;

X^1 es alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituidos con uno más R y en donde uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono del alquilenoC_1-C_{10} son opcionalmente reemplazados por -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -O-, o -NR^{11}-;

A^1 está ausente, es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno más R;

T^1 está ausente o es alquilenoC_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno más R y en donde un átomo de carbono del alquilenoC_1-C_3 está opcionalmente reemplazado por -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -O-, -NR^{11}-;

B^1 está ausente, es alquilenoC_1-C_{10}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el alquileno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más R, y en donde uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono en el alquilenoC_1-C_{10} son opcionalmente reemplazados por -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -O-, -NR^{11}-;

S^1 está ausente o es alquilenoC_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno más R y en donde uno dos átomos de carbono del alquilenoC_1-C_3 son opcionalmente reemplazados por -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -O-, o -NR^{11}-;

Y^1 está ausente, es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -NR^{11}-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{11}-, -NR^{11}C(=O)-, -S(=O)$_2$$NR^{11}$-, o -$NR^{11}$S(=O)$_2$;

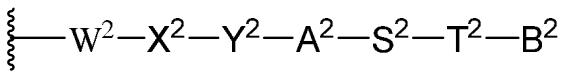
R^{11} es hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, o heteroalquiloC_1-C_6;

El Anillo C^1 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

cada R^{12} es independientemente halógeno, -, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SF_5, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)$_2$$R^a$, -S(=O)$_2$$NR^cR^d$, -$NR^cR^d$, -$NR^b$C(=O)$NR^cR^d$, -$NR^b$C(=O)$R^a$, -$NR^b$C(=O)$OR^b$, -$NR^b$S(=O)$_2$$R^a$, -C(=O)$R^a$, -C(=O)$OR^b$, -C(=O)$NR^cR^d$, alquilo$C_1$-$C_6$, haloalquilo$C_1$-$C_6$, hidroxialquilo$C_1$-$C_6$, aminoalquilo$C_1$-$C_6$, heteroalquilo$C_1$-$C_6$, alquenilo$C_2$-$C_6$, alquinilo$C_2$-$C_6$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

TL_2 es de Fórmula (IIC):



Fórmula (IIC);

En donde:

W^2 está ausente, es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -NR^{21}-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{21}-, -NR^{21}C(=O)-, -S(=O)$_2$$NR_{21}$-, o -$NR^{21}$S(=O)$_2$;

X^2 está ausente o es alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido con uno más R, y en donde uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono del alquilenoC_1-C_{10} son opcionalmente reemplazados por -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -O-, o -NR^{21}-;

Y^2 está ausente, es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -NR^{21}-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{21}-, -NR^{21}C(=O)-, -S(=O)$_2$$NR^{21}$-, o -$NR^{21}$S(=O)$_2$;

A^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más R^{22};

cada R^{22} es independientemente halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, -$OC(=O)R^a$, -$OC(=O)OR^b$, -$OC(=O)NR^cR^d$, -SF_5, -SH, -SR^a, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2NR^cR^d$, -NR^cR^d, -$NR^bC(=O)NR^cR^d$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^b$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^b$, -$C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

S^2 está ausente, es -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -NR^{21}-, -C(=O)-, -$C(=O)NR^{21}$-, -$NR^{21}C(=O)$-, -$S(=O)_2NR^{21}$-, o -$NR^{21}S(=O)_2$;

T^2 está ausente o es alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido con uno más R, y en donde uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono del alquilenoC_1-C_{10} se sustituyen opcionalmente por -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -O-, o -NR^{21}-;

R^{21} es hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6 o heteroalquiloC_1-C_6;

(i) B^2 está ausente;

o

(ii) B^2 es -$N(R^{23})_2$;

cada R^{23} es independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

o

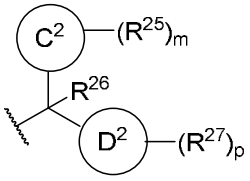
(iii) B^2 es -CF_3;

o

(iv) B^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno más R24;

cada R^{24} es independientemente halógeno, --CN, -NO_2, -OH, -OR^a, -$OC(=O)R^a$, -$OC(=O)OR^b$, -$OC(=O)NR^cR^d$, -SF_5, -SH, -SR^a, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2NR^cR^d$, -NR^cR^d, -$NR^bC(=O)NR^cR^d$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^b$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^b$, -$C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

o

(v) B^2 es 

;

El Anillo C^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

cada R^{25} es independientemente halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, -$OC(=O)R^a$, -$OC(=O)OR^b$, -$OC(=O)NR^cR^d$, -SF_5, -SH, -SR^a, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2NR^cR^d$, -NR^cR^d, -$NR^bC(=O)NR^cR^d$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^b$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^b$, -$C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

m es 0, 1, 2, 3, o 4;

R^{26} es hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6 o heteroalquiloC_1-C_6;

El Anillo D^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

cada R^{27} es independientemente halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, -$OC(=O)R^a$, -$OC(=O)OR^b$, -$OC(=O)NR^cR^d$, -SF_5, -SH, -SR^a, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2NR^cR^d$, -NR^cR^d, -$NR^bC(=O)NR^cR^d$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^b$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^b$, -$C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada R^a es independientemente alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, -L-cicloalquilo, -L-heterocicloalquilo, -L-arilo, o -L-heteroarilo, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, -L-cicloalquilo, -L-heterocicloalquilo, -L-arilo, o -L-heteroarilo, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente por uno más R;

R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, -L-cicloalquilo, -L-heterocicloalquilo, -L-arilo, o -L-heteroarilo, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R;

o R^c y R^d se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno más R;

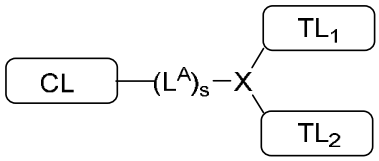
L está ausente o es alquilenoC_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno más R; y

cada R es independientemente halógeno, CN, -OH, $-SF_5$, -SH, $-S(=O)alquiloC_1-C_3$, $-S(=O)_2alquiloC_1-C_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCalquilo_1-C_3$, $-S(=O)_2N(alquiloC_1-C_3)_2$, $-NH_2$, $-NHalquiloC_1-C_3$, $-N(alquiloC_1-C_3)_2$, $-C(=O)alquiloC_1-C_3$, -C(=O)OH, $-C(=O)OalquiloC_1-C_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHalquiloC_1-C_3$, $-C(=O)N(alquiloC_1-C_3)_2$, $alquiloC_1-C_3$, $alkoxiloC_1-C_3$, $haloalquiloC_1-C_3$, $haloalkoxiloC_1-C_3$, $hidroxialquiloC_1-C_3$, $aminoalquiloC_1-C_3$, $heteroalquiloC_1-C_3$, $cicloalquiloC_3-C_6$, o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

o dos R en el mismo átomo forman un oxo;

o dos R en el mismo átomos diferentes se toman juntos para formar un cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo heteroarilo.

[00254] También se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (C), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (C);

En donde:

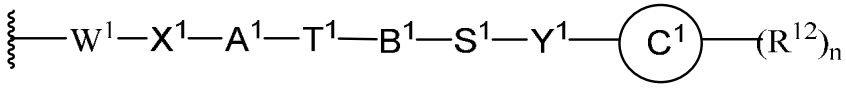
L^A representa un enlazador;

s es 0 o 1;

CL representa un quelante de metales;

X es N, CH opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

TL_1 es de Fórmula (IC):



Fórmula (IC);

En donde:

W^1 está ausente, es -C(=O)-, o $-C(=O)NR^{11}$-;

X^1 es $alquilenoC_1-C_{10}$;

A^1 está ausente o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno más R;

T^1 está ausente;

B^1 es $alquilenoC_1-C_{10}$ o cicloalquilo;

S^1 está ausente;

Y^1 está ausente, es -O-, -S-, $-S(=O)_2$-, $-C(=O)NR^{11}$-, o $-NR^{11}C(=O)$-;

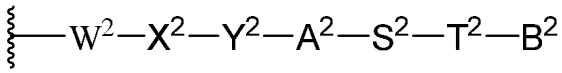
R^{11} es hidrógeno;

El Anillo C^1 es heteroarilo;

cada R^{12} es independientemente halógeno, $-S(=O)_2NR^cR^d$, o $-NR^cR^d$; y

n es 0, 1, 2, o 3;

TL_2 es de Fórmula (IIC):



Fórmula (IIC);

En donde:

W^2 está ausente, es -C(=O)-, o $-NR^{21}C(=O)-$;

X^2 es alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituido por uno más R;

Y^2 está ausente, es $-NR^{21}-$, o $-NR^{21}C(=O)-$;

A^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el alquileno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más R^{22};

cada R^{22} es independientemente halógeno, -CN, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, o aminoalquiloC_1-C_6;

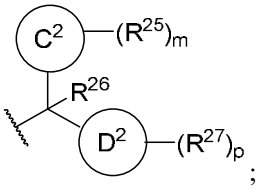
S^2 está ausente, es $-NR^{21}-$, -C(=O)-, o $-NR^{21}C(=O)-$;

T^2 está ausente o es alquilenoC_1-C_{10};

R^{21} es hidrógeno;

B^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno más R^{24};

cada R^{24} es independientemente halógeno, -OH, -SF5, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o B^2 es  ;

El Anillo C^2 es arilo;

cada R^{25} es independientemente halógeno, -OH, o alquiloC_1-C_6;

m es 0, 1, o 2;

R^{26} es hidrógeno, alquiloC_1-C_6;

El Anillo D^2 es arilo;

cada R^{27} es independientemente halógeno, -OH, o alquiloC_1-C_6;

p es 0, 1, o 2;

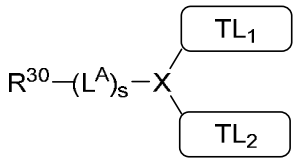
cada Rb es independientemente hidrógeno alquiloC_1-C_6;

R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, -L-cicloalquilo, o -L-arilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo, y arilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R;

L está ausente o es alquilenoC_1-C_3; y

cada R es independientemente alquiloC_1-C_3, alcoxiloC_1-C_3, -C(=O)OH, o $-C(=O)NH_2$.

[00255] Se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (CC), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (CC)

En donde:

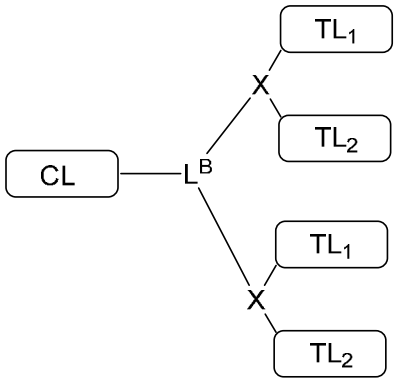
R^{30} es hidrógeno, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SF_5$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC$_2$-C_6, alquiniloC$_2$-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido (por ejemplo, con uno más R); o

R^{30} es una fracción de unión de albúmina o una fracción de carga útil;

En donde los demás grupos tienen sus significados según la definición de la Fórmula (C).

[00256] En algunas modalidades, el compuesto conjugado de Fórmula (CC) comprende un radioisótopo unido covalentemente.

[00257] También se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (C'), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (C');

En donde:

L^B representa un enlazador;

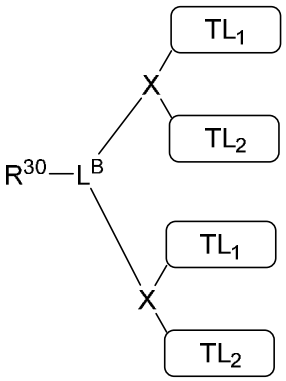
CL representa un quelante de metales;

cada X es independientemente N, CH opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada TL_1 representa una primera fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX; y

cada TL_2 representa una segunda fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX.

[00258] También se divulga en la presente un conjugado de Fórmula (CC'), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (CC');

En donde:

L^B representa un enlazador;

cada X es independientemente N, CH opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada TL_1 representa una primera fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX;

cada TL_2 representa una segunda fracción dirigida que se une a la anhidrasa carbónica IX; y

R30 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SF_5$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido (por ejemplo, con uno más R); o

R30 es una fracción de unión de albúmina o una fracción de carga útil.

[00259] En algunas modalidades, el compuesto conjugado de Fórmula (CC') comprende un radioisótopo unido covalentemente.

[00260] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C') o (CC'), cada TL_1 es igual. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C') o (CC'), cada TL_1 es diferente. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C') o (CC'), cada TL_2 es igual. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C') o (CC'), cada TL_2 es diferente. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C') o (CC'), cada X es igual. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C') o (CC'), cada X es diferente. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C') o (CC'), cada TL_1 es independientemente una fracción dirigida de Fórmula (IC). En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C') o (CC'), cada TL_2 es independientemente una fracción dirigida de Fórmula (IIC).

[00261] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C') o (CC'), cada TL_1 es definido en la Fórmula (C). En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C') o (CC'), cada TL_2 es definido en la Fórmula (C).

[00262] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC), T^1 está ausente o es alquilenoC_1-C_3.

[00263] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC), T^1 está ausente.

[00264] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC), B^1 es alquilenoC_1-C_{10} o cicloalquilo, en donde el alquileno y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno más R, y en donde uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono en el alquilenoC_1-C_{10} son opcionalmente reemplazados con -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -O-, o -NR^{11}-.

[00265] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC), B^1 es alquilenoC_1-C_{10} opcionalmente sustituidos con uno más R, y en donde uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono en el alquilenoC_1-C_{10} son opcionalmente reemplazados con -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -O-, o -NR^{11}-.

[00266] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC), B^1 es alquilenoC_1-C_{10}opcionalmente sustituido por uno más R.

[00267] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC), B^1 es alquilenoC_1-C_6.

[00268] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC), B^1 es -$CH_2CH_2CH_2$-.

[00269] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC), B^1 es -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-.

[00270] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC), B^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno más R.

[00271] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC), B^1 es un cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno más R.

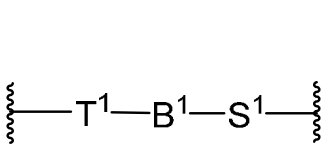
[00272] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC), B^1 es un cicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituido con uno más R.

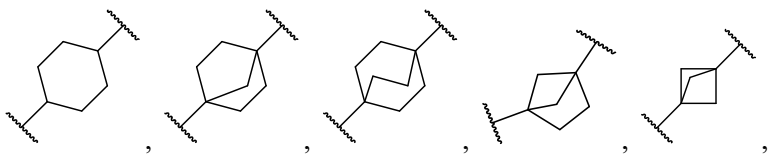
[00273] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC), B^1 es biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, o biciclo[2.1.1]hexanilo.

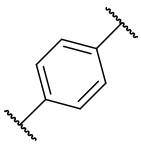
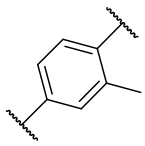
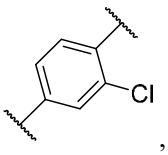
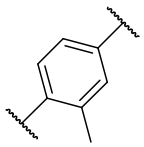
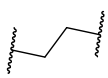
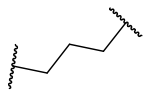
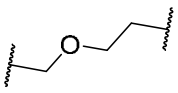
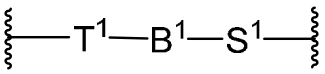
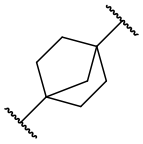
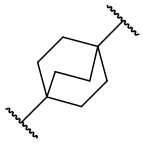
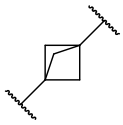
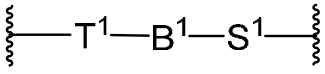
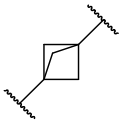
[00274] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC), B^1 es biciclo[1.1.1]pentanilo.

[00275] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC), S^1 está ausente.

[00276] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC),



es 

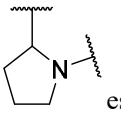
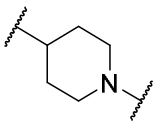
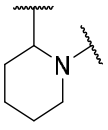
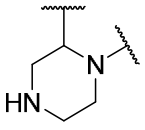
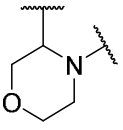
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC),  es  ,  , o  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IC),  es  .

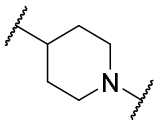
[00277] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), A^2 es heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

[00278] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), A^2 es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno más R^{22}.

[00279] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), A^2 es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

[00280] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), A^2 es piperidinilo opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

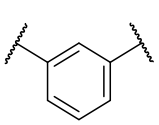
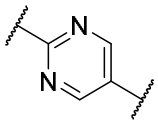
[00281] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), A^2 es  ,  ,  ,  , o  , cada uno opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

[00282] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), A^2 es  opcionalmente sustituido por uno más R^{22}.

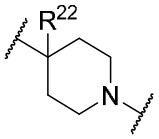
[00283] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), A^2 es arilo heteroarilo, en donde el arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

[00284] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), A^2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno más R^{22}.

[00285] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), A^2 es

 o  , cada uno opcionalmente sustituida con uno más R^{22}.

[00286] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), A^2 es

 .

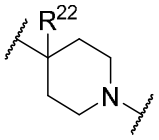
[00287] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), cada R^{22} es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, o heteroalquiloC_1-C_6.

[00288] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), cada R^{22} es independientemente -CN, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, o aminoalquiloC_1-C_6.

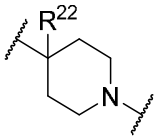
[00289] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), cada R^{22} es independientemente $-C(=O)OR^b$ o $-C(=O)NR^cR^d$.

[00290] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), cada R^{22} es independientemente $-C(=O)NR^cR^d$.

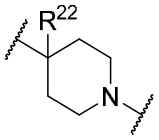
[00291] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), A^2 es

 y R^{22} es halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, o heteroalquiloC_1-C_6.

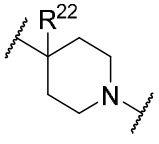
[00292] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), A^2

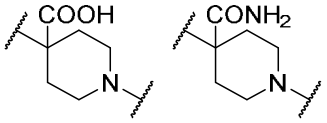
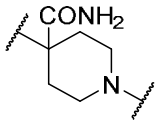
 es y R22 es -CN, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, o aminoalquiloC_1-C_6.

[00293] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), A^2

 es y R^{22} es $-C(=O)OR^b$ o $-C(=O)NR^cR^d$.

[00294] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), A^2 es

 y R^{22} es $-C(=O)NR^cR^d$.

[00295] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), A^2 es  o . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), A^2 es  .

[00296] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), cada R^a es independientemente o alquiloC_1-C_6.

[00297] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), cada R^b es independientemente hidrógeno alquiloC_1-C_6.

[00298] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, -L-cicloalquilo, o -L-arilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo, y arilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R.

[00299] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), L está ausente o es alquilenoC_1-C_3.

[00300] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (C), (C'), (CC), (CC'), o (IIC), cada R es independientemente alquiloC_1-C_3, alcoxiloC_1-C_3, -C(=O)OH, o -C(=O)NH_2.

[00301] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), X es CH. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), X es CH opcionalmente sustituido con halógeno alquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), X es N.

[00302] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), X es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más R; y

cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SF_5, -SH, -S(=O)alquiloC_1-C_3, -S(=O)$_2$alquiloC_1-C_3, -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHalquilo$C_1$-$C_3$, -S(=O)$_2$N(alquilo$C_1$-$C_3$)$_2$, -$NH_2$, -NHalquilo$C_1$-$C_3$, -N(alquilo$C_1$-$C_3$)$_2$, -C(=O)alquilo$C_1$-$C_3$, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC_1-C_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHalquiloC_1-C_3, -C(=O)N(alquiloC_1-C_3)$_2$, alquiloC_1-C_3, alcoxiloC_1-C_3, haloalquiloC_1-C_3, haloalcoxiloC_1-C_3, hidroxialquiloC_1-C_3, aminoalquiloC_1-C_3, heteroalquiloC_1-C_3, cicloalquiloC_3-C_6, o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

o dos R en el mismo átomo forman un oxo.

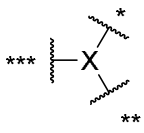
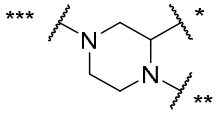
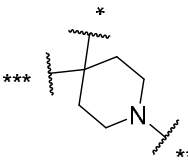
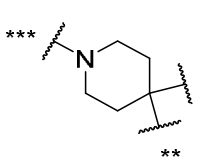
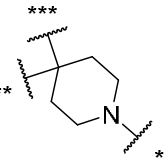
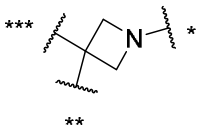
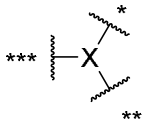
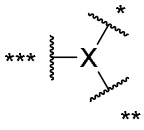
[00303] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), X es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

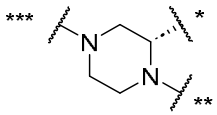
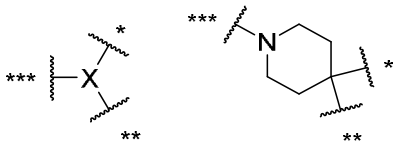
[00304] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), X es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno más R.

[00305] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), X es monocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno más R.

[00306] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), X es heterocicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituido por uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), X es heterocicloalquilo espirobicíclico opcionalmente sustituido con uno más

[00307] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), X está opcionalmente sustituido por un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), X es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), X es piperidinilo piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), X es piperidinilo opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), X es piperazinilo opcionalmente sustituido por uno más R.

[00308] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), es  ,  ,  ,  ,  , o  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), es  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), es  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'), es


. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (BC), (BC'), (C), (C'), (CC), o (CC'),  es .

[00309] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC), (CC), o (CC'), W^1 está ausente, es -O-, -S-, $-NR^{11}$-, -C(=O)-, $-C(=O)NR^{11}$-, o $-NR^{11}C(=O)$-.

[00310] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC), (CC), o (CC'), W^1 está ausente, es -C(=O)-, o $-C(=O)NR^{11}$-.

[00311] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), W^1 está ausente.

[00312] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), W^1 es -C(=O)-.

[00313] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), W^1 es $-C(=O)NR^{11}$-.

[00314] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC), (CC), o (CC'), X^1 es alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno más R y en donde uno dos átomos de carbono del alquilenoC_1-C_6 son opcionalmente reemplazados por -S-, $-S(=O)$-, $-S(=O)_2$-, -O-, o $-NR^{11}$-.

[00315] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), X^1 es alquilenoC_1-C_6.

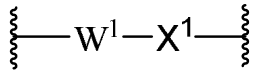
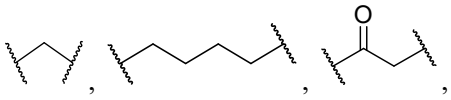
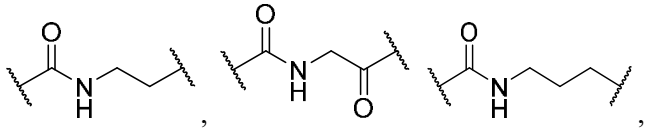
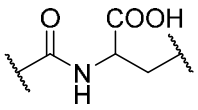
[00316] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), X^1 es alquilenoC_1-C_4.

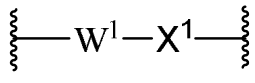
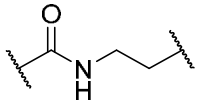
[00317] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), X^1 es $-CH_2$-.

[00318] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), X^1 es $-CH_2CH_2$-.

[00319] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), X^1 es $-CH_2CH_2CH_2$-.

[00320] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), X^1 es $-CH_2CH_2CH_2CH_2$-.

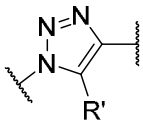
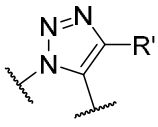
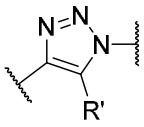
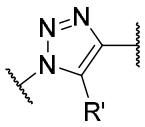
[00321] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),  es  ,  , o  .

[00322] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),  es  .

[00323] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), A^1 está ausente.

[00324] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), A^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno más R.

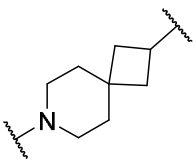
[00325] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), A^1 es triazolilo opcionalmente sustituido por uno más R.

[00326] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), A^1 es  ,  ,  o En donde R' es hidrógeno R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), A1 es  En donde R' es hidrógeno R. En algunas modalidades, Es hidrógeno.

[00327] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), A^1 es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno más R.

[00328] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), A^1 es monocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno más R.

[00329] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), A^1 es heterocicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituido con uno más R.

[00330] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), A^1  es .

[00331] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), T^1 está ausente o es alquilenoC_1-C_3.

[00332] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), T^1 está ausente.

[00333] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno más R.

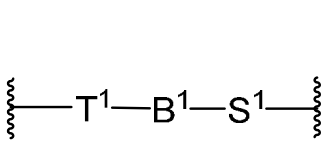
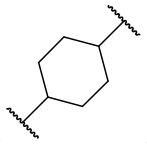
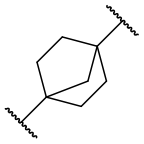
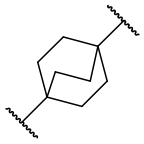
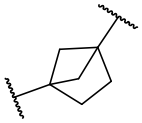
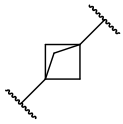
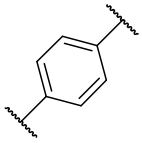
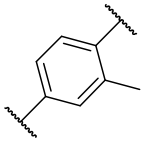
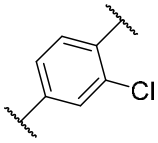
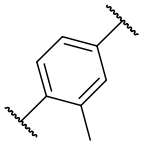
[00334] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^1 es un cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno más R.

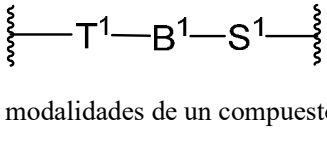
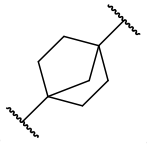
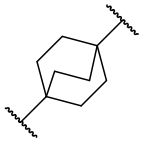
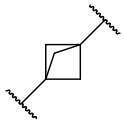
[00335] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^1 es un cicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituido con uno más R.

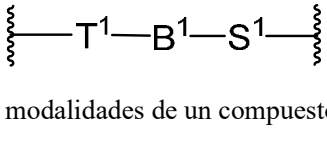
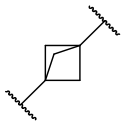
[00336] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^1 es biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, o biciclo[2.1.1]hexanilo.

[00337] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^1 es biciclo[1.1.1]pentanilo.

[00338] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), S^1 está ausente.

[00339] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),  es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

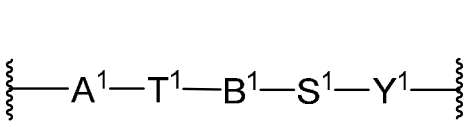
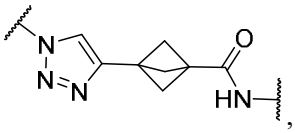
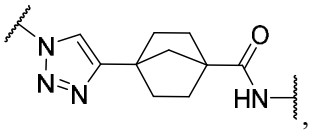
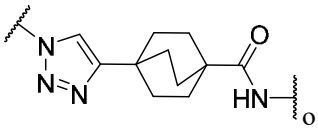
[00340] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),  es  ,  ,  o .

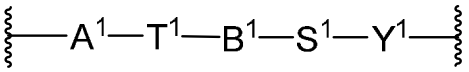
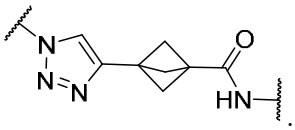
[00341] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),  es  .

[00342] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), Y^1 está ausente, es -O-, -S-, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)NR^{11}-$, o $-NR^{11}C(=O)-$.

[00343] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), Y^1 es $-S(=O)_2-$.

[00344] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), Y^1 es $-C(=O)NR^{11}-$.

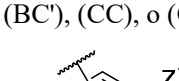
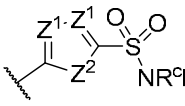
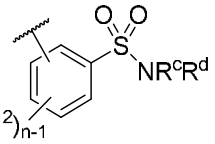
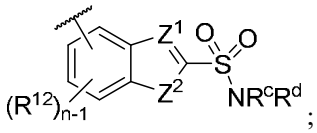
[00345] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),  es  ,  ,  o . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),

 es  .

[00346] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), el Anillo C^1 es arilo heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), el Anillo C^1 es fenilo heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), el Anillo C^1 es heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC), (CC), o (CC'), el Anillo C^1 es heteroarilo de 5 a 12 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC), (CC), o (CC'), el Anillo C^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), el Anillo C^1 es heteroarilo de 5 a 6 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), el Anillo C^1 es heteroarilo de 7 a 10 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), el Anillo C^1 es heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), el Anillo C^1 es tiadiazolilo fenilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), el Anillo C^1 es tiadiazolilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), el Anillo C^1 es fenilo.

[00347] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), el Anillo C^1 es heteroarilo bicíclico.

[00348] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), el Anillo C^1 es benzotiazolilo imidazotiadiazolilo.

[00349] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),  es  ,  , o  ;

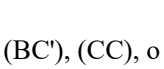
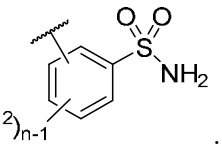
En donde cada Z^1 es independientemente -N- o -$CR^{12'}$-;

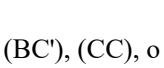
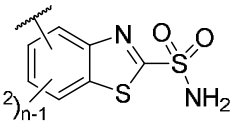
Z2 es -O-, -S-, o -$NR^{12''}$-;

cada $R^{12'}$ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, cicloalquilo, o heterocicloalquilo; y

$R^{12''}$ es hidrógeno, -S(=O)R^a, -S(=O)$_{2Ra}$, -S(=O)$_{2NR^cR^d}$, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

[00350] En algunas modalidades, Z^2 es -O- o -S-. En algunas modalidades, Z^2 es -S-. En algunas modalidades, cada Z^1 es -N-.

[00351] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),  es  .

[00352] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),  es  .

[00353] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), cada R^{12} es independientemente halógeno, - CN, -OH, -OR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)$_2R^a$, -S(=O)$_2NR^cR^d$, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, o haloalquiloC_1-C_6.

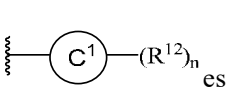
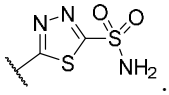
[00354] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), cada R^{12} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)$_2R^a$, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, o haloalquiloC_1-C_6.

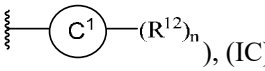
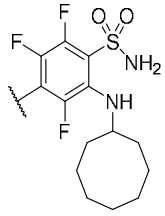
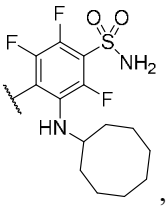
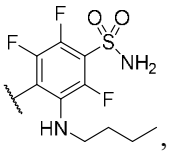
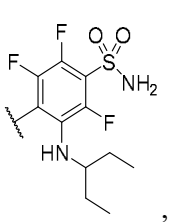
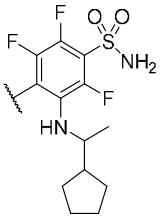
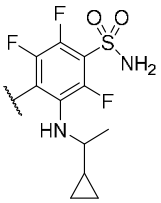
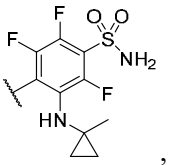
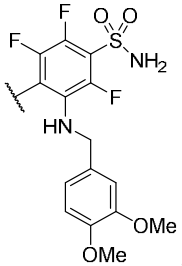
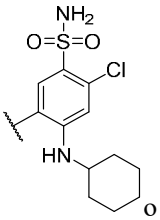
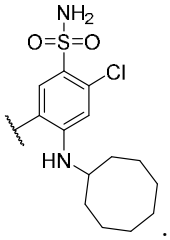
[00355] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), cada R^{12} es independientemente halógeno, -S(=O)$_2NR^cR^d$, o -NR^cR^d.

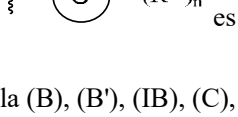
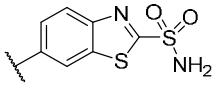
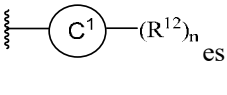
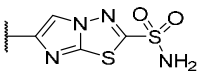
[00356] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), cada R^{12} es independientemente halógeno -NR^cR^d. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), uno de R^{12} es -S(=O)$_2NR^cR^d$.

[00357] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B),

(B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), n es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), n es 0, 1, 2, o 3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), n es 0, 1, o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), n es 0 o 1.

[00358] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),  es  .

[00359] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C' ), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),  es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

[00360] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),  es  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IB), (C), (C'), (IC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),  es  .

[00361] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), (CC), o (CC'), W^2 está ausente, es -C(=O)-, o -NR^{21}C(=O)-.

[00362] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), W^2 es -C(=O)-.

[00363] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), W^2 está ausente. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), W^2 es -C(=O)-.

[00364] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), X^2 es alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno más R.

[00365] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), X^2 es alquilenoC_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno más R.

[00366] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), X^2 es -CH_2-.

[00367] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), X^2 es -CH_2CH[C(=O)OH]- o -CH_2CH[C(=O)NH_2]-.

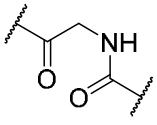
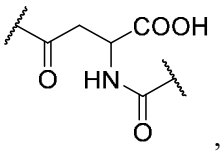
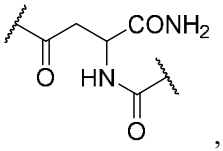
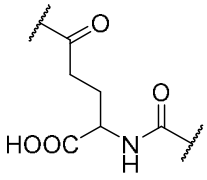
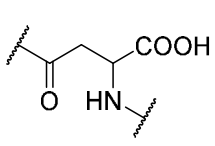
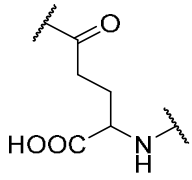
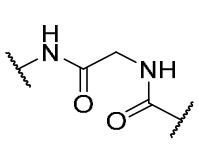
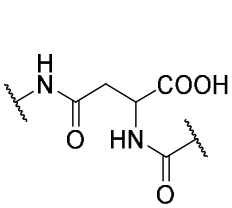
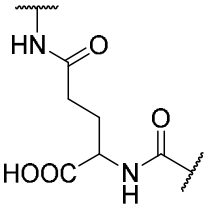
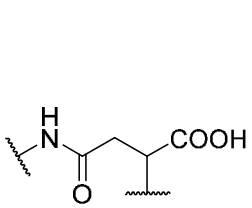
[00368] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), X^2 es -CH_2CH_2CH[(C=O)OH]- o -CH_2CH_2CH[C(=O)NH_2]-.

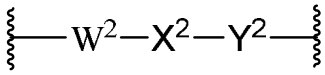
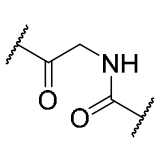
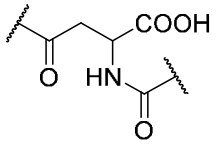
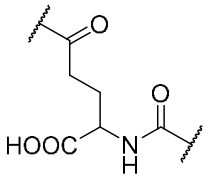
[00369] En modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), X^2 es X^2 está opcionalmente sustituido con uno más R, y en donde uno dos átomos de carbono del alquilenoC_1-C_{10} se sustituyen con -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -O-, o -NR^{21}-.

[00370] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), Y^2 está ausente, es -O-, -S-, -NR^{21}-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{21}-, o -NR^{21}C(=O)-.

[00371] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), Y^2 está ausente, es -NR^{21}-, o -NR^{21}C(=O)-.

[00372] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), Y^2 es -NR^{21}C(=O)-.

[00373] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

[00374] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),  es  ,  ,  o .

[00375] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), S^2 está ausente, es -O-, -S-, -NR^{21}-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{21}-, o -NR^{21}C(=O)-.

[00376] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), S^2 está ausente, es -NR^{21}-, -C(=O)-, o -NR^{21}C(=O)-.

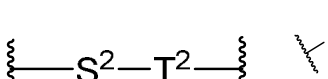
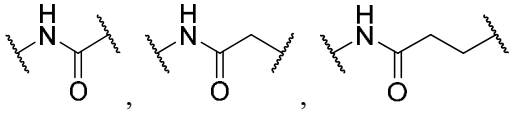
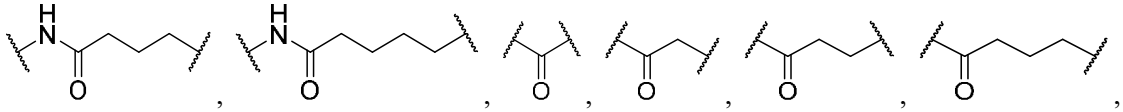
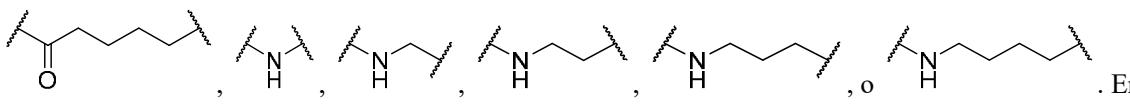
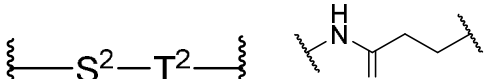
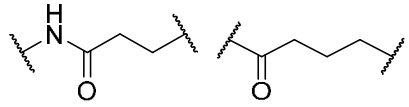
[00377] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), S^2 es -C(=O)- o -NR^{21}C(=O)-.

[00378] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), T^2 está ausente o es alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno más R.

[00379] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), T^2 es alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno más R.

[00380] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), T^2 es -CH_2CH_2-.

[00381] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), T^2 es -$CH_2CH_2CH_2$-.

[00382] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),  es  ,  ,  , . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'),  es  o .

[00383] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^2 está ausente.

[00384] En modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^2 es $-N(R^{23})_2$. En modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^2 es $-CF_3$.

[00385] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más R^{24}.

[00386] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^2 es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno más R^{24}.

[00387] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^2 es cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno más R^{24}.

[00388] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^2 es cicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituido con uno más R^{24}.

[00389] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno más R^{24}.

[00390] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno más R^{24}.

[00391] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros (por ejemplo, monocíclico heteroarilo bicíclico) opcionalmente sustituido por uno más R^{24}.

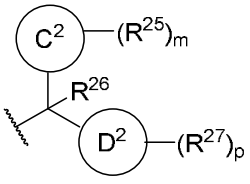
[00392] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^2 es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno más R^{24}.

[00393] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^2 es indazoil, fenilo, piridilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclobutilo, cicloheptilo, pirazolilo, oxazolilo, triazolilo, espiroheptanilo, o biciclohеptanilo.

[00394] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), cada R^{24} es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-SF_5$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R.

[00395] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), cada R^{24} es independientemente halógeno, -OH, alquiloC_1-C_6, o haloalquiloC_1-C_6.

[00396] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^2 es



En donde:

El Anillo C^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

cada R^{25} es independientemente halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, -$OC(=O)R^a$, -$OC(=O)OR^b$, -$OC(=O)NR^cR^d$, -SF_5, -SH, -SR^a, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2NR^cR^d$, -NR^cR^d, -$NR^bC(=O)NR^cR^d$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^b$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^b$, -$C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

m es 0, 1, 2, 3, o 4;

R^{26} es hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6 o heteroalquiloC_1-C_6;

El Anillo D^2 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

cada R^{27} es independientemente halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, -$OC(=O)R^a$, -$OC(=O)OR^b$, -$OC(=O)NR^cR^d$, -SF_5, -SH, -SR^a, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2NR^cR^d$, -NR^cR^d, -$NR^bC(=O)NR^cR^d$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^b$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^b$, -$C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno más R;

p es 0, 1, 2, 3, o 4.

[00397] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), el Anillo C^2 es fenilo.

[00398] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), cada R^{25} es independientemente halógeno, - CN, -OH, -OR^a, -SF_5, -SH, -SR^a, -NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, o hidroxialquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), cada R^{25} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, o alquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), cada R^{25} es independientemente -OH.

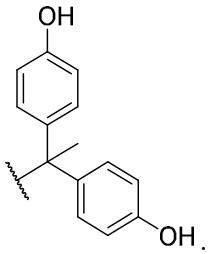
[00399] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), m es 0 o 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), m es 0, 1, o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), m es 0. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), m es 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), m es 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), m es 3.

[00400] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), El Anillo D^2 es fenilo.

[00401] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), cada R^{27} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -SF5, -SH, -SR^a, -NR^cR^d, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, o hidroxialquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), cada R^{27} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, o alquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), cada R^{27} es independientemente -OH.

[00402] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), p es 0 o 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), p es 0, 1, o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), p es 0. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), p es 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), p es 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), p es 3.

[00403] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), R^{26} es hidrógeno alquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), R^{26} es alquiloC_1-C_6.

[00404] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), B^2 es 

.

[00405] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), R^{11} es hidrógeno alquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (B), (B'), (IIB), (C), (C'), (IIC), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), R^{11} es hidrógeno.

[00406] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A'), (A), (B), (B'), (C), (C'), (AC), (AC'), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), TL_1 y TL_2 se unen a diferentes sitios de la misma proteína anhidrasa carbónica IX. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A'), (A), (B), (B'), (C), (C'), (AC), (AC'), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), TL_1 es una fracción dirigida que se une a una proteína anhidrasa carbónica IX en un primer sitio de unión. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A'), (A), (B), (B'), (C), (C'), (AC), (AC'), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), TL_1 es una fracción dirigida que se une a una proteína anhidrasa carbónica IX en un sitio diferente del sitio de unión de TL_2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A'), (A), (B), (B'), (C), (C'), (AC), (AC'), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), TL_2 es una fracción dirigida que se une a la proteína anhidrasa carbónica IX en un segundo sitio de unión. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A'), (A), (B), (B'), (C), (C'), (AC), (AC'), (BC), (BC'),

(CC), o (CC'), TL_2 es una fracción dirigida que se une a una proteína anhidrasa carbónica IX en un sitio diferente del sitio de unión de TL_1.

[00407] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), s es 0.

[00408] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), s es 1.

[00409] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlace comprende entre 1 y 30 átomos intermedios seleccionados entre C, N, O, S y Si entre el quelante de metales (CL) y el ligando dirigido (TL).

[00410] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlace está compuesto por 1 a 20 átomos intermedios seleccionados entre C, N, O, S y Si entre el quelante de metales (CL) y el ligando dirigido (TL).

[00411] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlace comprende de 1 a 10 átomos intermedios seleccionados entre C, N, O, S y Si entre el quelante de metales (CL) y el ligando dirigido (TL).

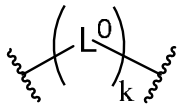
[00412] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), los átomos intermedios comprenden C, N, u O. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), los átomos intermedios comprenden al menos un átomo de N.

[00413] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), los átomos intermedios comprenden al menos un átomo de O.

[00414] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlace está compuesto por uno más residuos de aminoácidos.

[00415] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlace comprende una o más fracciones de PEG. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlace comprende entre 2 y 8 fracciones de PEG. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlace comprende 2 fracciones de PEG. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlace comprende 8 fracciones de PEG

[00416] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlazador L^A tiene una estructura de Fórmula (L-1)



Fórmula (L-1),

En donde:

cada L^0 es independientemente -O-, -NR^L-, -$N(R^L)_2^+$-, -$OP(=O)(OR^L)O$-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, =CH-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -$C(=O)NR^L$-, -$NR^LC(=O)$-, -$OC(=O)NR^L$-, -$NR^LC(=O)O$-, -$NR^LC(=O)NR^L$-, -$NR^LC(=S)NR^L$-, -CR^L=N-, -N=CR^L, -$NR^LS(=O)_2$-, -$S(=O)_2NR^L$-, -$C(=O)NR^LS(=O)_2$-, -$S(=O)_2NR^LC(=O)$-, cicloalquileno, heterocicloalquileno, arileno, heteroarileno, alquilenoC_1-C_{30}, alquenilenoC_2-C_{30}, alquinilenoC_2-C_{30}, heteroalquilenoC_1-C_{30}, -(alquilenoC_1-C_{30})-O-,

-O-(alquilenoC$_1$-C$_{30}$)-, -(alquilenoC$_1$-C$_{30}$)-NR^L-, -NR^L-(alquilenoC$_1$-C$_{30}$)-, -(alquilenoC$_1$-C$_{30}$)-N(R^L)$_2^+$, o -N(R^L)$_2^+$-(alquilenoC$_1$-C$_{30}$)-; en donde cada cicloalquileno, heterocicloalquileno, arileno, heteroarileno, alquileno, alquenileno, alquinileno, y heteroalquileno está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R;

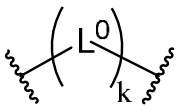
cada R^L es independientemente hidrógeno, alquiloC$_1$-C$_4$, haloalquiloC$_1$-C$_4$, heteroalquiloC$_1$-C$_4$, alqueniloC$_2$-C$_6$, alquiniloC$_2$-C$_6$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

k es 1-20;

cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SF$_5$, -SH, -S(=O)alquiloC$_1$-C$_3$, -S(=O)$_2$alquiloC$_1$-C$_3$, -S(=O)$_2$NH$_2$, -S(=O)$_2$NHalquiloC$_1$-C$_3$, -S(=O)$_2$N(alquiloC$_1$-C$_3$)$_2$, -NH$_2$, -NHalquiloC$_1$-C$_3$, -N(alquiloC$_1$-C$_3$)$_2$, -C(=O)alquiloC$_1$-C$_3$, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC$_1$-C$_3$, -C(=O)NH$_2$, -C(=O)NHalquiloC$_1$-C$_3$, -C(=O)N(alquiloC$_1$-C$_3$)$_2$, alquiloC$_1$-C$_3$, alcoxiloC$_1$-C$_3$, haloalquiloC$_1$-C$_3$, haloalcoxiloC$_1$-C$_3$, hidroxialquiloC$_1$-C$_3$, aminoalquiloC$_1$-C$_3$, heteroalquiloC$_1$-C$_3$, cicloalquiloC$_3$-C$_6$, o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

o dos R en el mismo átomo forman un oxo.

[00417] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlazador L^A tiene una estructura de Fórmula (L-1)



Fórmula (L-1),

En donde:

cada L^0 es independientemente -O-, -NR^L-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)NR^L-, -NR^{L}C(=O)-, cicloalquileno, heterocicloalquileno, alquilenoC$_1$-C$_{30}$, -(alquilenoC$_1$-C$_{30}$)-O-, o -O-(alquilenoC$_1$-C$_{30}$)-; en donde cada cicloalquileno, heterocicloalquileno, y alquileno está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R;

cada R^L es hidrógeno independiente o alquiloC$_1$-C$_4$;

k es 1-20; y

R es independientemente -C(=O)OH.

[00418] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), cada L^0 es independientemente -O-, -NR^L-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR^L-, -NR^{L}C(=O)-, cicloalquileno, heterocicloalquileno, alquilenoC$_1$-C$_{30}$, alquilenoC$_1$-C$_{30}$, - (alquilenoC$_1$-C$_{30}$)-O-, -O-(alquilenoC$_1$-C$_{30}$)-, -(alquileno C$_1$-C$_{30}$)-NR^L-, o -NR^L-(alquilenoC$_1$-C$_{30}$)-; en donde cada cicloalquileno, heterocicloalquileno, alquileno, y heteroalquileno está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

[00419] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), cada L^0 es independientemente -O-, -NR^L-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR^L-, -NR^{L}C(=O)-, heterocicloalquileno, alquilenoC$_1$-C$_{30}$, alquilenoC$_1$-C$_{30}$, -(alquilenoC$_1$-C$_{30}$)-O-, o -O-(alquilenoC$_1$-C$_{30}$)-; en donde cada heterocicloalquileno, alquileno, y heteroalquileno está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

[00420] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), cada L^0 es independientemente -O-, -NR^L-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -NR^LC(=O)-, heterocicloalquileno, alquilenoC_1-C_{30}, alquilenoC_1-C_{30}, o -O-(alquilenoC_1-C_{30})-; en donde cada heterocicloalquileno, alquileno, y heteroalquileno está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

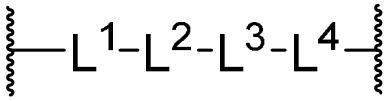
[00421] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), cada L^0 es independientemente -O-, -NR^L-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -NR^LC(=O)-, heterocicloalquileno, alquilenoC_1-C_6, alquilenoC_1-C_6, o -O-(alquilenoC_1-C_6)-; en donde cada heterocicloalquileno, alquileno, y heteroalquileno está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

[00422] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), cada L^0 es independientemente -O-, -NR^L-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -NR^LC(=O)-, heterocicloalquileno, alquilenoC_1-C_4, alquilenoC_1-C_4, heteroalquilenoC_1-C_4, o -O-(alquilenoC_1-C_4)-; en donde cada heterocicloalquileno, alquileno, y heteroalquileno está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

[00423] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), cada R^L es independientemente hidrógeno alquiloC_1-C_4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), cada R^L es hidrógeno.

[00424] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), k es 1-15. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), k es 1-14. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), k es 1-13. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), k es 1-12. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), k es 1-11. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), k es 1-10. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), k es 1-9. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), k es 1-8. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), k es 1-7. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), k es 1-6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), k es 1-5. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), k es 1-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), k es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1), k es 1 o 2.

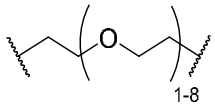
[00425] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlazador L^A tiene una estructura de Fórmula (L-1a),



Fórmula (L-1a);

En donde:

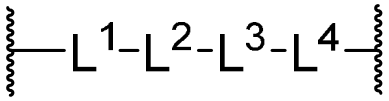
L1 está ausente, es -O-, -NR^L-, -$N(R^L)_2^+$-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -C(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)-, -OC(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)O-, -NR^LC(=O)NR^L-, -$NR^L$$S(=O)_2$-, -$S(=O)_2NR^L$-, -C(=O)$NR^L$$S(=O)_2$-, o -$S(=O)_2NR^L$C(=O)-;

L^2 es  1-8, alquilenoC_1-C_{10}, o heterocicloalquileno opcionalmente sustituido con uno más R;

L^3 está ausente o es alquilenoC$_1$-C$_{10}$; y

L^4 está ausente, es -O-, -NR^L-, -N(R^L)$_2^+$-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -C(=O)NR^L-, -NR^{L}C(=O)-, -OC(=O)NR^L-, -NR^{L}C(=O)O-, -NR^{L}C(=O)NR^L-, -NR^{L}S(=O)$_2$-, -S(=O)$_2$NR^L-, -C(=O)NR^{L}S(=O)$_2$-, o -S(=O)$_2$NR^{L}C(=O)-.

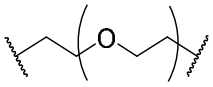
[00426] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlazador L^A tiene una estructura de Fórmula (L-1a),



Fórmula (L-1a);

En donde:

L^1 está ausente, es -O-, o -NR^L-;

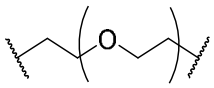
L^2 es 

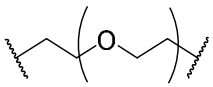
, alquilenoC$_1$-C$_{10}$, o heterocicloalquileno opcionalmente sustituido con uno más R;

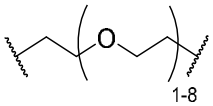
L^3 está ausente o es alquilenoC$_1$-C$_{10}$; y

L^4 está ausente, es -O-, -NR^L-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR^L-, o -NR^{L}C(=O)-.

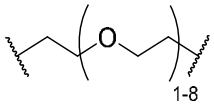
[00427] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^1 está ausente, es -O-, -NR^L-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR^L-, o -NR^{L}C(=O)-. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^1 está ausente, es -O-, o -NR^L-. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^1 está ausente o -NR^L-. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^1 está ausente o -NH-.

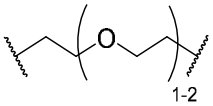
[00428] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^2 es 

, alquilenoC$_1$-C$_6$, o heterocicloalquileno opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^2 es 

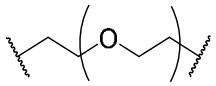
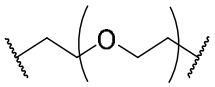
, alquilenoC$_1$-C$_4$, o heterocicloalquileno opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^2 es 

o heterocicloalquileno opcionalmente sustituido con uno más R.

[00429] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^2 es 

. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^2 es 

. En algunas

modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^2 es  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^2 es  .

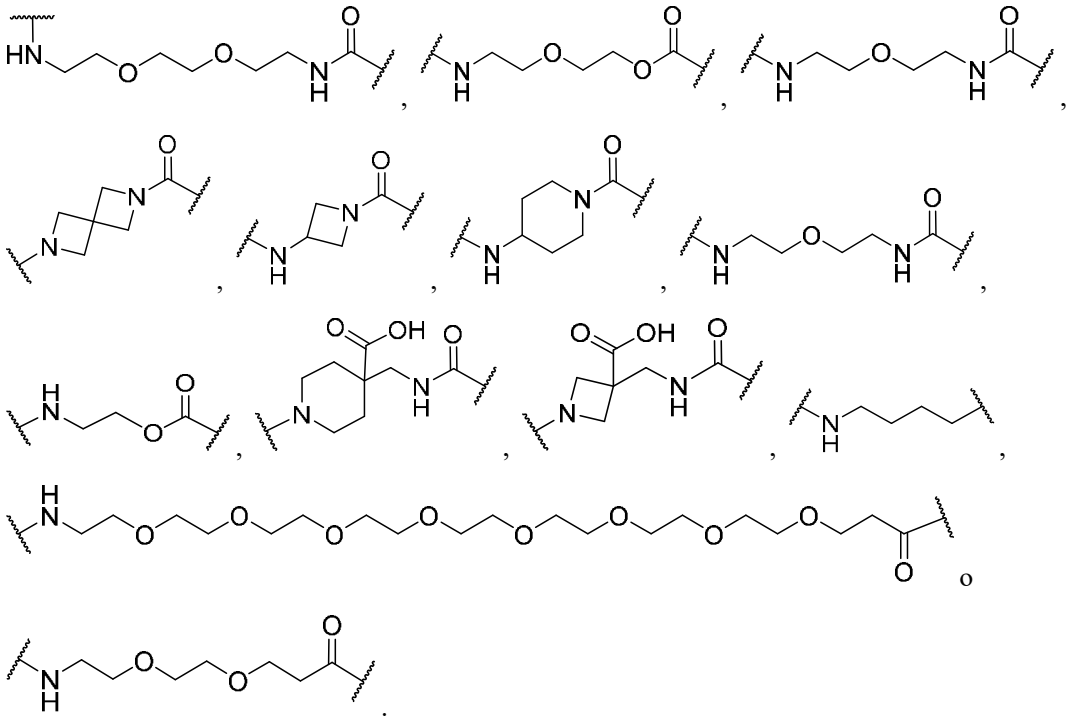
[00430] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^2 es alquilenoC_1-C_{10}. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^2 es alquilenoC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^2 es alquilenoC_1-C_4.

[00431] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^2 es heterocicloalquileno opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^2 es heterocicloalquileno monocíclico opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^2 es heterocicloalquileno bicíclico opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^2 es piperidinileno, azetidinileno, o diazaspiroheptanileno; cada uno opcionalmente sustituido por uno más R.

[00432] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^3 está ausente. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^3 es -CH_2-.

[00433] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^4 está ausente, es -O-, -NR^L-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR^L-, o -NR^LC(=O)-. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^4 está ausente, es -C(=O)-, -OC(=O)-, o -NR^LC(=O)-. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-1a), L^4 está ausente, es -C(=O)-, -OC(=O)-, o -NHC(=O)-.

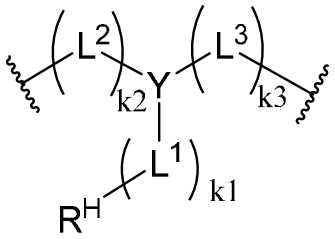
[00434] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlazador L^A es



o

.

[00435] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlazador L^A tiene la estructura de la Fórmula (L-2):



Fórmula (L-2);

En donde:

cada uno de L^1, L^2, y L^3 es independientemente -O-, -NR^L-, -$N(R^L)_2^+$-, -OP(=O)(OR^L)O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, =CH-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -C(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)-, -OC(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)O-, -NR^LC(=O)NR^L-, -NR^LC(=S)NR^L-, -CR^L=N-, -N=CR^L, -$NR^L$$S(=O)_2$-, -$S(=O)_2NR^L$-, -C(=O)$NR^L$$S(=O)_2$-, -$S(=O)_2NR^L$C(=O)-, cicloalquileno$C_3$-$C_{15}$, heterocicloalquileno$C_1$-$C_{12}$, arileno, heteroarileno, alquilenoC_1-C_{30}, alquenilenoC_2-C_{30}, alquinilenoC_2-C_{30}, heteroalquilenoC_1-C_{30}, -(alquilenoC_1-C_{30})-O-, -O-(alquilenoC_1-C_{30})-, -(alquilenoC_1-C_{30})-NR^L-, -NR^L-(alquilenoC_1-C_{30})-, -(alquilenoC_1-C_{30})-$N(R^L)_2^+$-, o -$N(R^L)_2^+$-(alquilenoC_1-C_{30})-; en donde cada cicloalquileno, heterocicloalquileno, arileno, heteroarileno, alquileno, alquenileno, alquinileno, y heteroalquileno está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R;

R^H es una fracción hidrofóbica;

Y es N o CR^L;

cada R^L es independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_4, haloalquiloC_1-C_4, heteroalquiloC_1-C_4, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

k1 es 0-20;

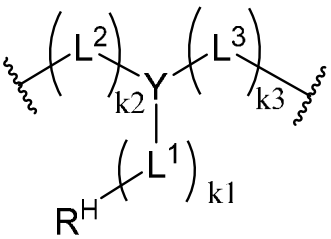
k2 es 0-15;

k3 es 0-15; y

cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SF_5, -SH, -S(=O)alquiloC_1-C_3, -$S(=O)_2$alquiloC_1-C_3, -$S(=O)_2NH_2$, -$S(=O)_2$NHalquiloC_1-C_3, -$S(=O)_2N$(alquiloC_1-C_3)$_2$, -NH_2, -NHalquiloC_1-C_3, -N(alquiloC_1-C_3)$_2$, -C(=O)alquiloC_1-C_3, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC_1-C_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHalquiloC_1-C_3, -C(=O)N(alquiloC_1-C_3)$_2$, alquiloC_1-C_3, alcoxiloC_1-C_3, haloalquiloC_1-C_3, haloalcoxiloC_1-C_3, hidroxialquiloC_1-C_3, aminoalquiloC_1-C_3, heteroalquiloC_1-C_3, cicloalquiloC_3-C_6, o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

o dos R en el mismo átomo forman un oxo.

[00436] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlazador L^A tiene la estructura de la Fórmula (L-2):



Fórmula (L-2);

En donde:

cada uno de L^1, L^2, y L^3 es independientemente -O-, -NR^L-, o -C(=O)-;

R^H es una fracción hidrofóbica;

Y es N o CR^L;

cada R^L es hidrógeno independiente o alquiloC_1-C_4;

k1 es 0-20;

k2 es 0-15; y

k3 es 0-15.

[00437] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2),

cada uno de L2 y L3 es independientemente -O-, -NR^L-, -$N(R^L)_2^+$-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -C(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)-, -OC(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)O-, -NR^LC(=O)NR^L-O-(CH_2CH_2)-O-(CH_2CH_2), o alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R;

R^L es hidrógeno alquiloC_1-C_4;

k2 es 1-5; y

k3 es 1-5.

[00438] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2),

cada L^1 es independientemente -O-, -NR^L-, -$N(R^L)_2^+$-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -C(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)-, -OC(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)O-, -NR^LC(=O)NR^L-, -O-(CH_2CH_2), o alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R;

R^L es hidrógeno C_1-C_4alquilo;

K^1 es 1-15; y

K^2 es 1-15.

[00439] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), cada uno de L^2 y L^3 es independientemente - O-, -NR^L-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)-, -O-(CH_2CH_2), o alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

[00440] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), cada uno de L^2 y L^3 es independientemente -O-, -NR^L-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)-, -O-(CH_2CH_2), o alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

[00441] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), cada uno de L^2 y L^3 es independientemente -O-, -NR^L-, -C(=O)-, -O-(CH_2CH_2), o alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

[00442] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), cada uno de L^2 y L^3 es independientemente -O-, -NR^L-, o -C(=O)-.

[00443] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), cada uno de L^2 y L^3 es independientemente -NH- o -C(=O)-.

[00444] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), cada L^1 es independientemente -O-, -NR^L-, -$N(R^L)_2^+$-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -C(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)-, -OC(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)O-, -NR^LC(=O)NR^L-, -O-(CH_2CH_2), o alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

[00445] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), cada L^1 es independientemente -O-, -NR^L-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)-, -O-(CH_2CH_2), o alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R;

[00446] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), cada L^1 es independientemente -C(=O)NRL-, -NR^LC(=O)-, -O-(CH_2CH_2), o alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R;

[00447] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), cada L^1 es independientemente -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -O-(CH_2CH_2), o alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

[00448] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), R^L es hidrógeno alquiloC_1-C_4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), R^L es hidrógeno.

[00449] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-19. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-18. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-17. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-16. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-15. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-14. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-13. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-12. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-11. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-10. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-9. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-8. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-7. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-5. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k1 es 1 o 2.

[00450] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k2 es 1-14. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k2 es 1-13. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k2 es 1-12. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k2 es 1-11. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k2 es 1-10. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k2 es 1-9. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k2 es 1-8. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k2 es 1-7. En algunas modalidades

de un compuesto de Fórmula (L-2), k2 es 1-6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k2 es 1-5. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k2 es 1-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k2 es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k2 es 1 o 2.

[00451] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k3 es 1-14. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k3 es 1-13. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k3 es 1-12. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k3 es 1-11. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k3 es 1-10. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k3 es 1-9. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k3 es 1-8. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k3 es 1-7. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k3 es 1-6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k3 es 1-5. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k3 es 1-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k3 es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), k3 es 1 o 2.

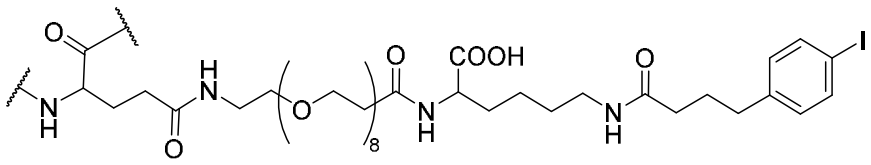
[00452] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2),

R^H es una cadena de ácidos grasos, una cadena de alquiloC_6-C_{10}, un esterol, un arilo, o un heteroarilo; en donde el arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más R; y

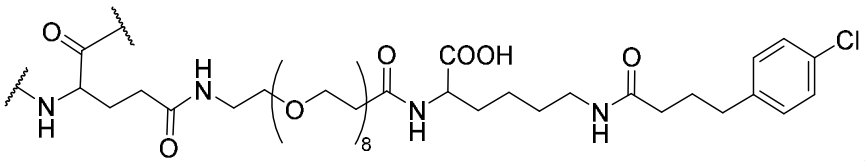
cada R es independientemente halógeno, --CN, -OH, -SF_5, -SH, -S(=O)alquiloC_1-C_3, -S(=O)$_2$alquiloC_1-C_3, -S(=O)$_2$NH$_2$, -S(=O)$_2$NHalquiloC_1-C_3, -S(=O)$_2$N(alquiloC_1-C_3)$_2$, -NH_2, -NHalquiloC_1-C_3, -N(alquiloC_1-C_3)$_2$, -C(=O)alquiloC_1-C_3, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC_1-C_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHalquiloC_1-C_3, -C(=O)N(alquiloC_1-C_3)$_2$, alquiloC_1-C_3, alcoxiloC_1-C_3, haloalquiloC_1-C_3, haloalcoxiloC_1-C_3, hidroxialquiloC_1-C_3, aminoalquiloC_1-C_3, heteroalquiloC_1-C_3, cicloalquiloC_3-C_6, o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros.

[00453] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-2), R^H es fenilo sustituido con a halógeno a alquiloC_1-C_3.

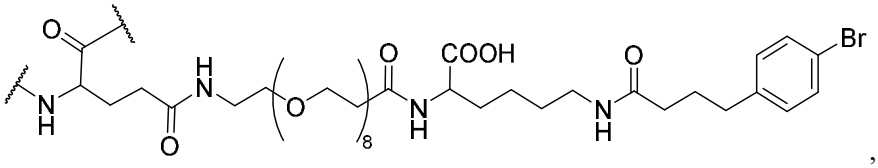
[00454] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlazador L^A es



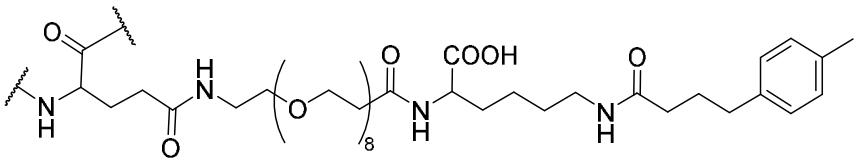
,



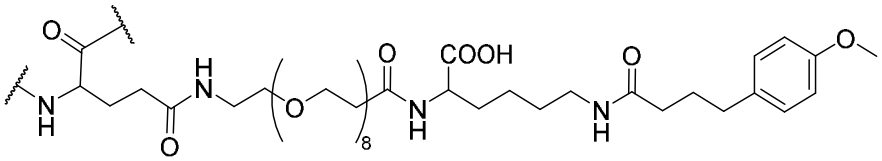
,



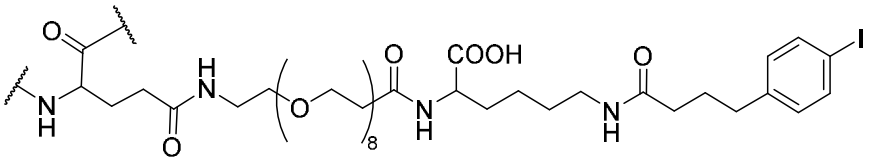
,

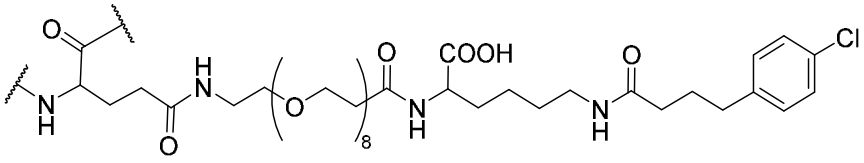


, o



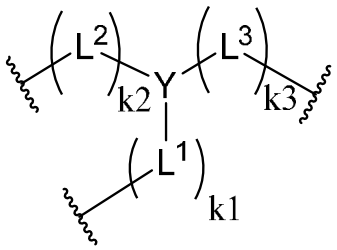
[00455] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (B), (C), (AC), (BC), o (CC), el enlazador L^A es





o .

[00456] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A'), (B'), (C'), (AC'), (BC'), o (CC'), el enlazador L^B tiene la estructura de la Fórmula (L-3):



Fórmula (L-3);

En donde:

cada uno de L^1, L^2, y L^3 es independientemente --O-, -NR^L-, -$N(R^L)_2^+$-, -$OP(=O)(OR^L)O$-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, =CH-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -C(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)-, -$OC(=O)NR^L$-, -NR^LC(=O)O-, -NR^LC(=O)NR^L-, -NR^LC(=S)NR^L-, -CR^L=N-, -N=CR^L, -$NR^L$$S(=O)_2$-, -$S(=O)_2NR^L$-, -C(=O)$NR^L$$S(=O)_2$-, -$S(=O)_2NR^L$C(=O)-, cicloalquileno$C_3$-$C_{15}$, heterocicloalquileno$C_1$-$C_{12}$, arileno, heteroarileno, alquilenoC_1-C_{30}, alquenilenoC_2-C_{30}, alquinilenoC_2-C_{30}, heteroalquilenoC_1-C_{30}, -(alquilenoC_1-C_{30})-O-, -O-(alquilenoC_1-C_{30})-, -(alquilenoC_1-C_{30})-NR^L-, -NR^L-(alquilenoC_1-C_{30})-, -(alquilenoC_1-C_{30})-$N(R^L)_2^+$-, o -$N(R^L)_2^+$-(alquilenoC_1-C_{30})-; en donde cada cicloalquileno, heterocicloalquileno, arileno, heteroarileno, alquileno, alquenileno, alquinileno, y heteroalquileno está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R;

Y es N o CR^L;

cada R^L es independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_4, haloalquiloC_1-C_4, heteroalquiloC_1-C_4, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

k1 es 0-15;

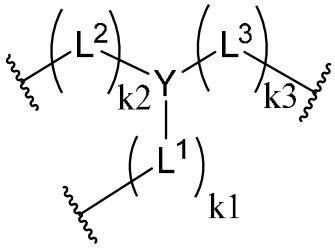
k2 es 0-15;

k3 es 0-15; y

cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-SF_5$, -SH, -S(=O)alquiloC_1-C_3, -S(=O)$_2$alquiloC_1-C_3, -S(=O)$_2$NH$_2$, -S(=O)$_2$NHalquiloC_1-C_3, -S(=O)$_2$N(alquiloC_1-C_3)$_2$, -NH$_2$, -NHalquiloC_1-C_3, -N(alquiloC_1-C_3)$_2$, -C(=O)alquiloC_1-C_3, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC_1-C_3, -C(=O)NH$_2$, -C(=O)NHalquiloC_1-C_3, -C(=O)N(alquiloC_1-C_3)$_2$, alquiloC_1-C_3, alcoxiloC_1-C_3, haloalquiloC_1-C_3, haloalcoxiloC_1-C_3, hidroxialquiloC_1-C_3, aminoalquiloC_1-C_3, heteroalquiloC_1-C_3, cicloalquiloC_3-C_6, o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

o dos R en el mismo átomo forman un oxo.

[00457] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A'), (B'), (C'), (AC'), (BC'), o (CC'), el enlazador L^B tiene la estructura de la Fórmula (L-3):



Fórmula (L-3);

En donde:

cada uno de L^1, L^2, y L^3 es independientemente -O-, -NR^L-, -C(=O)-, alquilenoC$_1$-C$_{30}$, -(alquilenoC$_1$-C$_{30}$)-O-, o -O-(alquilenoC$_1$-C$_{30}$)-;

Y es N o CR^L;

cada R^L es hidrógeno independiente o alquiloC$_1$-C$_4$;

k1 es 0-15;

k2 es 0-15; y

k3 es 0-15.

[00458] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), cada uno de L^2 y L^3 es independientemente -O-, -NR^L-, -N(R^L)$_2^+$-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -C(=O)NR^L-, -NR^{L}C(=O)-, -OC(=O)NR^L-, -NR^{L}C(=O)O-, -NR^{L}C(=O)NR^L-, -O-(CH$_2$CH$_2$), o alquilenoC$_1$-C$_6$ opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

[00459] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), cada uno de L^2 y L^3 es independientemente -O-, -NR^L-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR^L-, -NR^{L}C(=O)-, -O-(CH$_2$CH$_2$), o C1-C6alquileno opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

[00460] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), cada uno de L^2 y L^3 es independientemente -O-, -NR^L-, -C(=O)-, -O-(CH_2CH_2), o alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

[00461] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), cada uno de L^2 y L^3 es independientemente -C(=O)-, -O-(CH_2CH_2), o alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido independientemente con uno más R.

[00462] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), cada uno de L^2 y L^3 es independientemente -C(=O)-, -O-(CH_2CH_2), o alquilenoC_1-C_6.

[00463] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), cada uno de L^2 y L^3 es independientemente -C(=O)- o alquilenoC_1-C_6.

[00464] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), cada L^1 es independientemente -O-, -NR^L-, -$N(R^L)_{2+}$-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -C(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)-, -OC(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)O-, -NR^LC(=O)NR^L-, -O-(CH_2CH_2), o C_1-C_6alquileno opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

[00465] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), cada L^1 es independientemente -O-, -NR^L-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR^L-, -O-(CH_2CH_2), o alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

[00466] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), cada L^1 es independientemente -O-, -NR^L-, -C(=O)-, -O-(CH_2CH_2), o alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

[00467] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), cada L^1 es independientemente -NR^L-, -C(=O)-, o alquilenoC_1-C_6 opcionalmente sustituido de forma independiente con uno más R.

[00468] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), cada L^1 es independientemente -NR^L-.

[00469] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), Y es N o CR^L. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), Y es N. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), Y es CR^L. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), Y es CH.

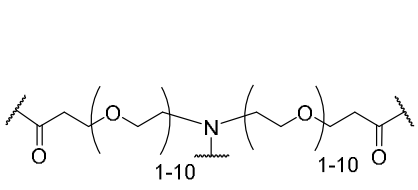
[00470] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 1-15. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 1-14. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 1-13. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 1-12. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 1-11. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 1-10. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 1-9. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 1-8. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 1-7. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 1-6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 1-5. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 1-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 0-2. En algunas modalidades de un

compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 0 o 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 0. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k1 es 4.

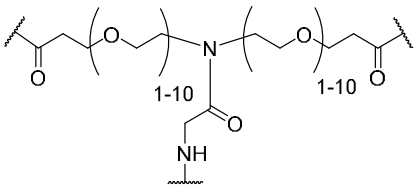
[00471] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k2 es 1-14. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k2 es 1-13. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k2 es 1-12. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k2 es 1-11. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k2 es 1-10. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k2 es 1-9. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k2 es 1-8. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k2 es 1-7. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k2 es 1-6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k2 es 1-5. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k2 es 1-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k2 es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k2 es 1 o 2.

[00472] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k3 es 1-14. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k3 es 1-13. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k3 es 1-12. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k3 es 1-11. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k3 es 1-10. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k3 es 1-9. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k3 es 1-8. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k3 es 1-7. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k3 es 1-6. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k3 es 1-5. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k3 es 1-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k3 es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (L-3), k3 es 1 o 2.

[00473] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A'), (B'), (C'), (AC'), (BC'), o (CC'), el enlazador L^B es

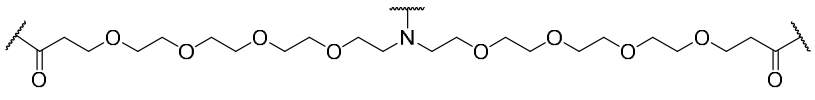


o

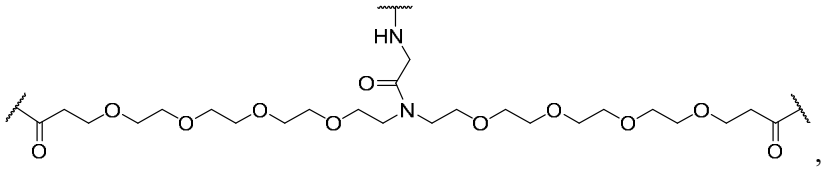


.

[00474] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A'), (B'), (C'), (AC'), (BC'), o (CC'), el enlazador L^B es



,



[00475] En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^a es independientemente alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, -L-cicloalquilo, o -L-heterocicloalquilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^a es independientemente alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, -L-cicloalquilo, o -L-heterocicloalquilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^a es independientemente alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, o heteroalquiloC_1-C_6, en donde cada alquilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^a es independientemente alquiloC_1-C_6 o haloalquiloC_1-C_6, En donde cada alquilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^a es independientemente alquiloC_1-C_6 o haloalquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto divulgado en la presente, cada R^a es independientemente alquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^a es independientemente haloalquiloC_1-C_6.

[00476] En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^b es independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, -L-cicloalquilo, o -L-heterocicloalquilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^b es independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, -L-cicloalquilo, o -L-heterocicloalquilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^b es independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, o heteroalquiloC_1-C_6, en donde cada alquilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^b es independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6 o haloalquiloC_1-C_6, en donde cada alquilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^b es independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, o haloalquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^b es independientemente hidrógeno alquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^b es independientemente hidrógeno haloalquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^b

es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^b es independientemente alquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^b es independientemente haloalquiloC_1-C_6.

[00477] En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R^b es independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, -L-cicloalquilo, o -L-heterocicloalquilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, -L-cicloalquilo, o -L-heterocicloalquilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, o heteroalquiloC_1-C_6, en donde cada alquilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6 o haloalquiloC_1-C_6, en donde cada alquilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno más R. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_6, o haloalquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno alquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno haloalquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, R^c y R^d son cada hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, R^c y R^d son cada uno independientemente alquiloC_1-C_6. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, R^c y R^d son cada uno independientemente haloalquiloC_1-C_6.

[00478] En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, R^c y R^d se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno más R.

[00479] En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, L está ausente o es alquilenoC_1-C_3. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, L está ausente. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, L es alquilenoC_1-C_3. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, L es -CH_2-. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, L es -CH_2CH_2-. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, L es -$CH_2CH_2CH_2$-.

[00480] En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SF_5, -NH_2, -NHalquiloC_1-C_3, -N(alquiloC_1-C_3)$_2$, -C(=O)alquiloC_1-C_3, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC_1-C_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHalquiloC_1-C_3, -C(=O)N(alquiloC_1-C_3)$_2$, alquiloC_1-C_3, alcoxiloC_1-C_3, haloalcoxiloC_1-C_3, haloalcoxiloC_1-C_3,

hidroxialquiloC$_1$-C$_3$, aminoalquiloC$_1$-C$_3$, heteroalquiloC$_1$-C$_3$, cicloalquiloC$_1$-C$_3$, o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SF$_5$, -NH$_2$, -NHalquiloC$_1$-C$_3$, -N(alquiloC$_1$-C$_3$)$_2$, alquiloC$_1$-C$_3$, alcoxiloC$_1$-C$_3$, haloalquiloC$_1$-C$_3$, haloalcoxiloC$_1$-C$_3$, hidroxialquiloC$_1$-C$_3$, hidroxialquiloC$_1$-C$_3$, heteroalquiloC$_1$-C$_3$, cicloalquiloC$_3$-C$_6$, o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SF$_5$, -NH$_2$, -C(=O)alquiloC$_1$-C$_3$, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC$_1$-C$_3$, -C(=O)NH$_2$, -C(=O)NHalquiloC$_1$-C$_3$, -C(=O)N(alquiloC$_1$-C$_3$)$_2$, alquiloC$_1$-C$_3$, alcoxiloC$_1$-C$_3$, haloalcoxiloC$_1$-C$_3$, haloalcoxiloC$_1$-C$_3$, hidroxialquiloC$_1$-C$_3$, aminoalquiloC$_1$-C$_3$, heteroalquiloC$_1$-C$_3$, cicloalquiloC$_1$-C$_3$, o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, -NH$_2$, alquiloC$_1$-C$_3$, alcoxiloC$_1$-C$_3$, haloalquiloC$_1$-C$_3$, haloalcoxiloC$_1$-C$_3$, hidroxialquiloC$_1$-C$_3$, hidroxialquiloC$_1$-C$_3$, heteroalquiloC$_1$-C$_3$, cicloalquiloC$_1$-C$_3$, o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, -NH$_2$, alquiloC$_1$-C$_3$, alcoxiloC$_1$-C$_3$, haloalquiloC$_1$-C$_3$, o haloalcoxiloC$_1$-C$_3$. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, -NH$_2$, alquiloC$_1$-C$_3$, o haloalquiloC$_1$-C$_3$. En algunas modalidades de un compuesto divulgado en la presente, cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, -C(=O)alquiloC$_1$-C$_3$, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC$_1$-C$_3$, -C(=O)NH$_2$, -C(=O)NHalquiloC$_1$-C$_3$, -C(=O)N(alquiloC$_1$-C$_3$)$_2$, alquiloC$_1$-C$_3$, o haloalquiloC$_1$-C$_3$. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC$_1$-C$_3$, alquiloC$_1$-C$_3$, o haloalquiloC$_1$-C$_3$. En algunas modalidades de un compuesto descrito en el presente documento, cada R es independientemente halógeno, -CN, -OH, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC$_1$-C$_3$, o alquiloC$_1$-C$_3$.

[00481] En algunas modalidades, se divulga en la presente un conjugado radiofarmacéutico que consiste en un radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades de la Fórmula (AC), (AC'), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), R^{30} comprende el radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades de la Fórmula (AC), (BC), o (CC), TL_1 comprende el radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades de la Fórmula (AC), (BC), o (CC), TL_2 comprende el radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades de la Fórmula (AC), (BC), o (CC), L^A comprende el radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades de la Fórmula (AC'), (BC'), o (CC'), uno ambos grupos TL_1 comprenden el radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades de la Fórmula (AC'), (BC'), o (CC'), uno ambos grupos TL_2 comprenden el radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades de la Fórmula (AC'), (BC'), o (CC'), L^B comprende el radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades de la Fórmula (BC), (BC'), (CC), o (CC'), X comprende el radioisótopo unido covalentemente.

[00482] En algunas modalidades de la Fórmula (AC), (AC'), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), R30 es una fracción de unión a albúmina.

[00483] En algunas modalidades de la Fórmula (AC), (AC'), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), R30 es una fracción de carga útil. En algunas modalidades, la fracción de carga útil comprende un cargador y un enlace que conecta la carga útil con el grupo L^A o L^B. En algunas modalidades, la fracción de carga útil es un carga útil con propiedades citotóxicas, terapéuticas o diagnósticas. En algunas modalidades, la fracción de carga útil comprende un radioisótopo. En algunas modalidades, la fracción de carga útil comprende un radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades, la fracción de carga útil comprende un quelante. En algunas modalidades, la parte de carga comprende un quelante y un radioisótopo unido al quelante. En algunas modalidades, la carga útil es una toxina. En algunas modalidades, la carga útil es un agente terapéutico. En algunas modalidades, la fracción de carga útil comprende un enlace escindible y una toxina (por ejemplo, una auristatina, tal como la auristatina E o un derivado de ella). Ejemplos de enlaces escindibles pueden encontrarse, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 9962454B2.

[00484] En algunas modalidades, la toxina es un taxano, un inhibidor de la topoisomerasa, un alcaloide vinca, o similares.

[00485] En algunas modalidades, la toxina puede seleccionarse, por ejemplo, de ligantes menores de surcos del ADN (por ejemplo, enedinas y lexitropsinas, un compuesto CBI; véase también Pat. estadounidense No. 6,130,237), duocarmicinas, taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel), puromicinas y alcaloides vinca. Otros agentes citotóxicos incluyen, por ejemplo, CC-1065, SN-38, topotecán, morfolino-doxorubicina, rizoxina, cianomorfolino-doxorubicina, equinomicina, combretastatina, netropsina, epotiloina A y B, estramustina, criptofisinas, cemadotina, maitansinoides, discodermolido, eleuterobina y mitoxantrona.

[00486] En algunas modalidades, la toxina es un agente anti-tubulina. Ejemplos de agentes anti-tubulinas incluyen auristatinas, taxanos (por ejemplo, Taxol® (paclitaxel), Taxotere® (docetaxel)), T67 (Tularik) y alcaloides vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina). Ejemplos de agentes anti-tubulinas incluyen, por ejemplo, derivados de la baccatina, análogos de taxanos (por ejemplo, epotilona A y B), nocodazol, colchicina y colcimida, estramustina, criptoficinas, cemadotina, maytansinoides, combretastatinas, discodermolido y eleuterobina.

[00487] En algunas modalidades, la toxina es un maitansinoide, otro grupo de agentes anti-tubulina. Por ejemplo, En algunas modalidades, el maitansinoide es maitansina o DM-1.

[00488] En algunas modalidades, la toxina es un dolastatina. En algunas modalidades, la toxina es de la clase de la auristatina. En algunas modalidades, la toxina es MMAE. En algunas modalidades, la toxina es AFP.

[00489] En algunas modalidades de la Fórmula (AC), (AC'), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), R_{30} es hidrógeno, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SF_5$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_1-C_6, aminoalquiloC_1-C_6, heteroalquiloC_1-C_6, alqueniloC$_2$-C_6, alquiniloC$_2$-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente y sustituido de forma independiente (por ejemplo, con uno más R). En algunas modalidades de la Fórmula (AC), (AC'), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), R^{30} es hidrógeno.

[00490] Se contempla en la presente cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. A lo largo de la descripción, los grupos y sustituyentes son elegidos por alguien experto en el campo para proporcionar compuestos y fracciones estables.

Quelante de Metales

[00491] En un aspecto, en la presente se describen conjugados que comprenden un quelante de metales, por ejemplo, tal como lo representa CL en las Fórmulas descritas en el presente documento.

[00492] En algunas modalidades, el quelante de metales se une con un radionúclido. En algunas modalidades, el conjugado descrito en el presente documento comprende dos o más quelantes metálicos independientes, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, o más quelantes metálicos. En algunas modalidades, el conjugado descrito en el presente documento comprende dos quelantes de metales, que pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, el conjugado descrito en el presente documento comprende dos o más quelantes metálicos. En algunas modalidades, el conjugado está compuesto por dos radionúclidos unidos a los quelantes de metales.

[00493] En algunas modalidades, el quelante de metales es capaz de unirse a un átomo radiactivo. La unión puede ser directa, por ejemplo, el quelante de metales puede formar enlaces de hidrógeno interacciones electrostáticas con el átomo radiactivo. La unión también puede ser indirecta, por ejemplo, el quelante de metales se une a una molécula que comprende un átomo radiactivo. En algunas modalidades, el quelante de metales comprende, o es, un macrociclo. En algunas modalidades, el quelante de metales comprende, o es, ácido 2,2′,2″,2‴-(1,4,7,10-tetraazazociclodecano-1,4,7,10-tetrail)tetraacético (DOTA) o ácido 1,4,7-triazacónico-1,4,7-triacético (NOTA). En algunas modalidades, el quelante de metales comprende un macrociclo, por ejemplo, un macrociclo que comprende un átomo de oxígeno y/o un átomo de nitrógeno, DOTA, NOTA, una o más aminas, uno más éteres, uno más ácidos carboxílicos, EDTA, DTPA, TETA, DO3A, PCTA, o desferrioxamina.

[00494] En algunas modalidades, el quelante de metales comprende una pluralidad de aminas. En algunas modalidades, el quelante de metales incluye 4 o más átomos de nitrógeno más, 4 o más grupos de ácido carboxílico, o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el quelante de metales no comprende S. En algunas modalidades, el quelante de metales comprende un anillo. En algunas modalidades, el anillo está compuesto por un átomo de oxígeno y/o un átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, el quelante de metales es un anillo que incluye 3 o más átomos de nitrógeno, 3 o más grupos de ácido carboxílico, o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el quelante de metales es polidentado.

[00495] En algunas modalidades, el quelante de metales (o CL) descrito en el presente documento es DOTA, DOTA-GA, pBn-DOTA, pBn-SCN-DOTA, NH2-DOTA, NH2-DOTA-GA, p-NCS-Bn-DOTA-

GA, p-NH2-Bn-oxo-DO3A, p-SCN-Bn-oxo-DO3A, NOTA, NODA-GA, NH2-NODA-GA, p-NCS-Bn-NODA-GA, p-NH2-Bn-NOTA, p-SCN-Bn-NOTA, NCS-MP-NODA, NH2-MPAA-NODA, PCTA, p-NH2-Bn-PCTA, p-SCN-Bn-PCTA, p-SCN-Bn-HEHA, H2-MACROPA-NCS, H1-MACROPA, H2-MACROPA-NH2, H4-OCTAPA, tetra-(S, S, S, S)-Me-DOTA, tetra-(S, S, S, S)-Et-DOTA, tetra-(S, S, S, S)-iBu-DOTA, o maleimida-nBu-DOTA.

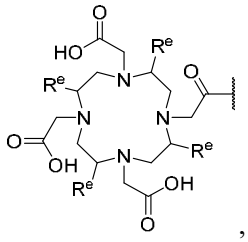
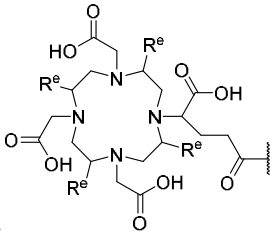
[00496] En algunas modalidades, el quelante de metales (o CL) descrito en el presente documento está compuesto por un agente quelante cíclico. Los agentes quelantes cíclicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, AAZTA, BAT, BAT-TM, Corona, Cicleno, DO2A, CB-DO2A, DO3A, H3HP-DO3A, Oxo-DO3A, p-NH2-Bn-Oxo-DO3A, DOTA, DOTA-3py, DOTA-PA, DOTA-GA, DOTA-4AMP, DOTA-2py, DOTA-1py, p-SCN-Bn-DOTA, CHX-A". -EDTA, MeO-DOTA-NCS EDTA, DOTAMAP, DOTAGA, DOTAGA-anhídrido, DOTMA, DOTASA, DOTAM, DOTP, CB-Ciclam, TE2A, CB-TE2A, CB-TE2P, DM-TE2A, MM-TE2A, NOTA, NOTP, HEHA, HEHA, HEHA-NCS, p-SCN-Bn-HEHA, DTPA, CHX-A"-DTPA, p-NH2-Bn-CHX-A"-DTPA, p-SCN-DTPA, p-SCN-Bz-Mx-DTPA, 1B4M-DTPA, p-SCN-Bn1B-DTPA, p-SCN-Bn-1B4M-DTPA, p-SCN-Bn-CHX-A"-DTPA, PEPA, p-SCN-Bn-PEPA, TETPA, DOTPA, DOTMP, DOTPM, ácido t-Bu-calix[4] tetracarboxílico, macropa, macropa-NCS, macrópido, H_3L^1, H_3L^4, H_2azapa, H_5decapa, bispa^2, H_4pipa, H_4octapa, H_4CHXoctapa, p-SCN-Bn-H_4octapa, p-SCN-Bn-H_4octapa, TTHA, p-NO_2-Bn-neunpa, H_4octox, H_2macropa, H_2bispa^2, H_4fospa, H_6fospa, p-SCN-Bn-H_6fospa, TETA, p-NO_2-Bn-TETA, TRAP, TPA, HBED, SHBED, HBED-CC, (HBED-CC)TFP, DMSA, DMPS, DHLA, ácido lipóico, TGA, BAL, Bis-tioseminarabazones, p-SCN-NOTA, nNOTA, NODAGA, CB-TE1A1P, 3P-C-NETA-NCS, 3p-C-DEPA, 3P-C-DEPA-NCS, TCMC, PCTA, NODIA-Me, TACN, pycup1A1B, pycup2A, THP, DEDPA, H_2DEDPA, p-SCN-Bn-H_2DEDPA, p-SCN-Bn-TCMC, motexafina, NTA, NOC, 3p-C-NETA, p-NH_2-Bn-TE3A, SarAr, DiAmSar, SarAr-NCS, AmBaSar, BaBaSar, TACN-TM, CP256, C-NE3TA, C-NE3TA-NCS, NODASA, NETA-monoamida, C-NETA, NOPO, BPCA, p-SCN-Bn-DFO, DFO-ChX-Mal, DFO, DFO-IAC, DFO-BAC, DiP-LICAM, EC, SBAD, BAPEN, TACHPYR, NEC-SP, L^{py}, L1, L2, L3, y EuK-106. El algunas modalidades el quelante de metales es DOTA, TRITA, TETA, DOTA-MA, DO3A-HP, DOTMA, DOTA-pNB, DOTP, DOTMP, DOTEP, DOTMPE, F-DOTPME, DOTPP, DOTBzP, DOTA-monoamida, p-NCS-DOTA, p-NCS-PADOTA, BAT, DO3TMP-Monoamida, p-NCS-TRITA, NOTA, CHX-A"-DTPA. En algunas modalidades, el quelante de metales descrito en el presente documento contiene un agente quelante acíclico. Los agentes quelantes acíclicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, DTA, CyEDTA, EDTMP, DTMP, DTPA, Cy2DTPA, DTPA-MA, DTPA-BA, y BOPA. En algunas modalidades, el quelante de metales descrito en el presente documento incluye DOTA, DOTP, DOTMA, DOTAM, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, DO2A, NOC, NOTA, TETA, TACN, DiAmSar, CB-Ciclam, CB-TE2A, DOTA-4AMP, o NOTP. En algunas modalidades, el quelante de metales descrito en el presente documento incluye H_4pypa, H_4octox, H_4octapa, p-NO_2-Bn-neunpa, p-SCN-Bn-H_4neunpa, TTHA, ^{t}Bu$_4$pypa-C7-NHS, H_4neunpa, H_2macropa, HP-DO3A, BT-DO3A, DO3A-Nprop, DO3AP, DO2A2P, DOA3P, DOTP, DOTPMB, DOTAMAE, DOTAMAP, DO3AM^{Bu}, DOTMA, TCE-DOTA,

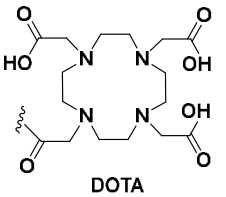
DEPA, PCTA, p-NO_2-Bn-PCTA, p-NO_2-Bn-DOTA, symPC2APA, symPCA2PA, asymPC2APA, asymPCA2PA, TRAP, AAZTA, $DATA^m$, THP, HEHA, o HBED.

[00497] En algunas modalidades, el quelante de metales (o CL) es DO3A. En algunas modalidades, el quelante de metales es PEPA. En algunas modalidades, el quelante de metales es EDTA. En algunas modalidades, el quelante de metales es CHX-A"-DTPA. En algunas modalidades, el quelante de metales es HEHA. En algunas modalidades, el quelante de metales es DOTMP. En algunas modalidades, el quelante de metales es ácido t-Bu-calix[4]tetracarboxílico. En algunas modalidades, el quelante de metales es macropa. En algunas modalidades, el quelante de metales es macropa-NCS. En algunas modalidades, el quelante de metales es H4pypa. En algunas modalidades, el quelante de metales es H4octapa. En algunas modalidades, el quelante de metales es H4CHXoctapa. En algunas modalidades, el quelante de metales es DOTP. En algunas modalidades, el quelante de metales es corona.

[00498] Los quelantes de metales ejemplares se describen en detalle en WO2012/174136; US20130183235A1; US20120219495A1; Ramogidaand et al., EJNMMI radiopharm. Chem. 4, 21 (2019); Tiele et al., Cancer Biotherapy y Radiopharmaceuticals 2018; Li et al., Bioconjugate Chem. 2019, 30, 5, 1539-1553; y Baranyai et al., Eur. J. Inorg. Chem. 36-56 (2020), Dai et al., Nature Communications (2018) 9:857, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

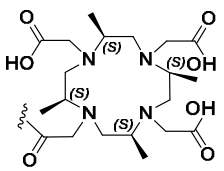
[00499] En algunas modalidades, el quelante de metales (o CL) es DOTA. En algunas modalidades, el quelante de metales es un derivado quiral de DOTA. En algunas modalidades, el quelante de metales es ácido 2,2",2",2"--((2S,5S,8S,11S)-2,5,8,11-tetrametilo-1,4,7,10-tetraazazociclodecano-1,4,7,10-tetrail)tetraacético.

[00500] En algunas modalidades, el quelante de metales (o CL) es  , en donde cada R^e es seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquiloheterocicloalquilo, alquiloheteroarilo, alquiloheteroarilo, o una cadena lateral de aminoácidos. En algunas modalidades, el quelante de metales es  en donde cada R^e se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquiloheterocicloalquilo, alquiloarilo, alquiloheteroarilo, o una cadena lateral de aminoácidos.

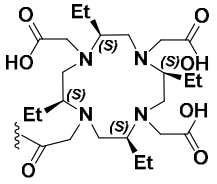


DOTA ,

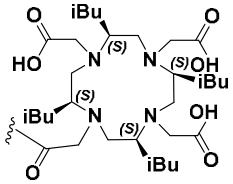
[00501] En algunas modalidades, el quelante de metales (o CL) es



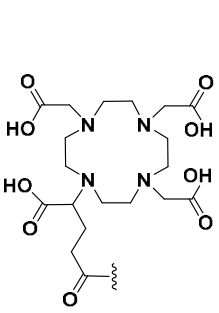
tetra-(*S*,*S*,*S*,*S*)-Me-DOTA ,



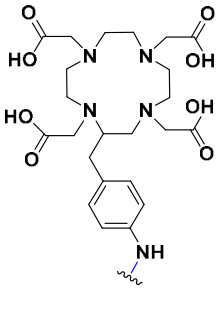
tetra-(*S*,*S*,*S*,*S*)-Et-DOTA , o



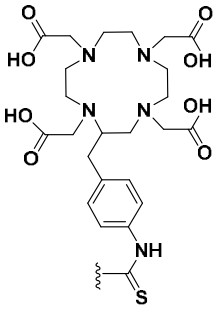
tetra-(*S*,*S*,*S*,*S*)-iBu-DOTA . En algunas modalidades, el quelante de metales es



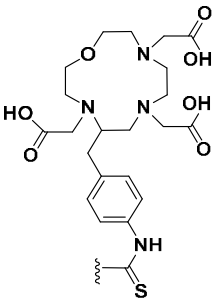
DOTA-GA ,



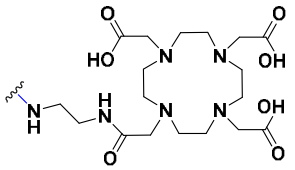
pBn-DOTA ,



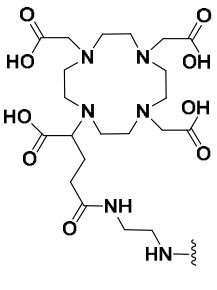
pBn-SCN-DOTA ,



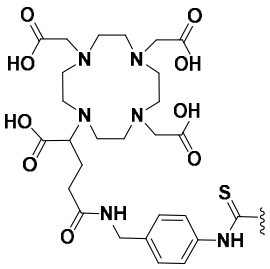
p-SCN-Bn-oxo-DO3A ,



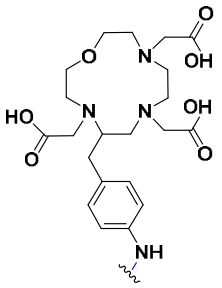
NH2-DOTA ,



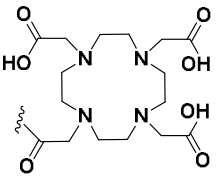
NH2-DOTA-GA ,



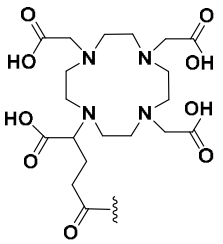
p-NCS-Bn-DOTA-GA , o



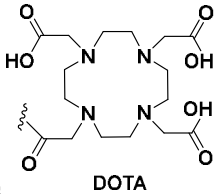
p-NH2-Bn-oxo-DO3A . En algunas modalidades, el quelante de metales es



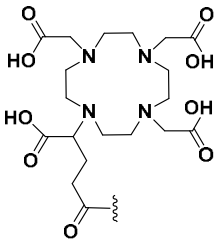
DOTA o.



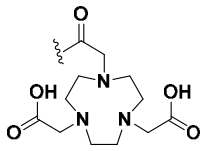
DOTA-GA En algunas modalidades, el quelante de metales es



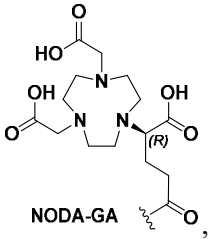
DOTA . En algunas modalidades, el quelante de



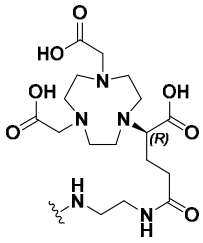
metales es DOTA-GA . En algunas modalidades, el quelante de metales es



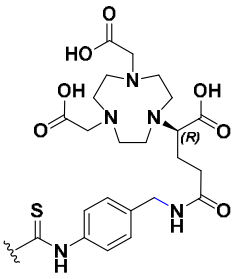
NOTA ,



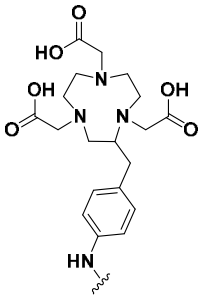
NODA-GA ,



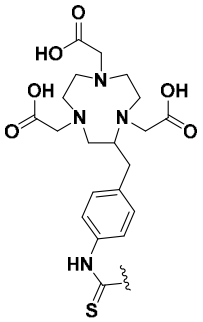
NH2-NODA-GA ,



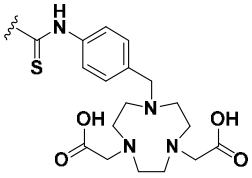
p-NCS-Bn-NODA-GA ,



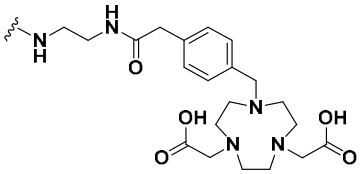
p-NH2-Bn-NOTA ,



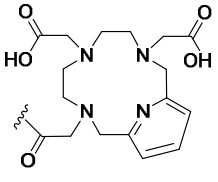
p-SCN-Bn-NOTA ,



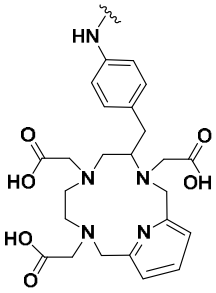
NCS-MP-NODA , o



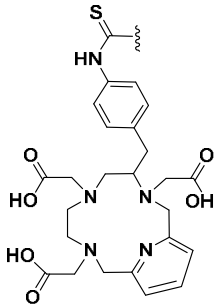
NH2-MPAA-NODA . En algunas modalidades, el quelante de



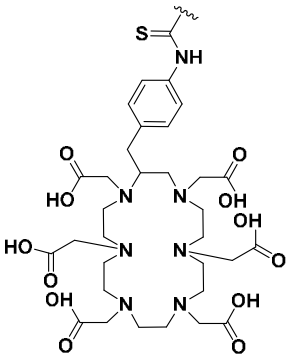
metales es PCTA ,



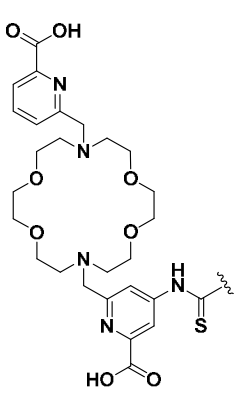
p-NH2-Bn-PCTA , o

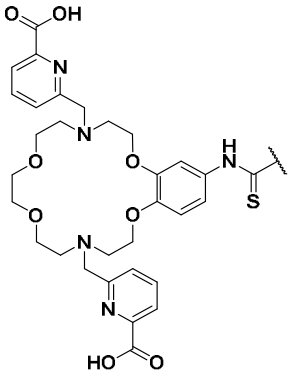


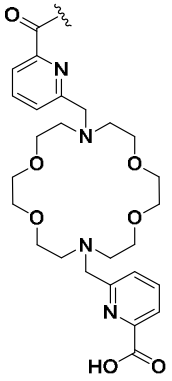
p-SCN-Bn-PCTA . En algunas modalidades, el

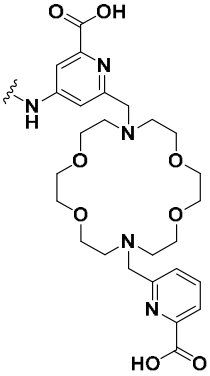


quelante de metales (o CL) es p-SCN-Bn-HEHA. En algunas modalidades, el quelante de metales







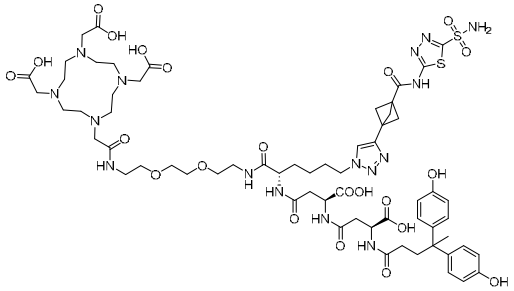
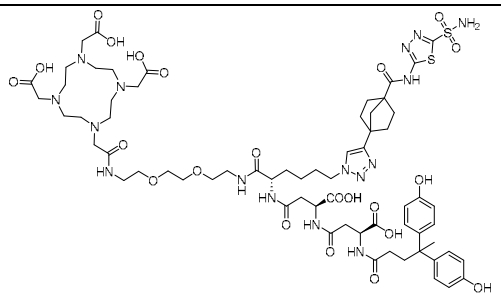


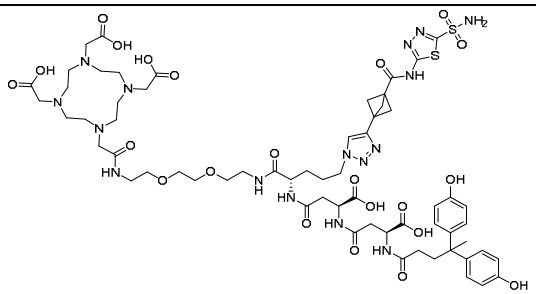
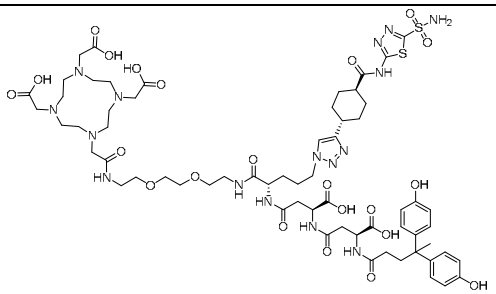
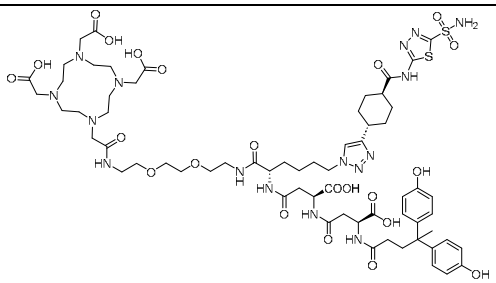
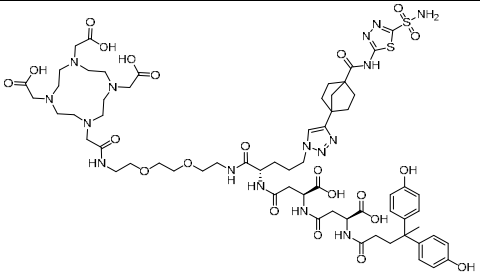
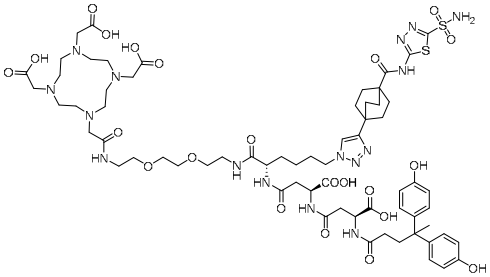
es H2-MACROPA-NCS, H2BZ MACROPA-NCS, H1-MACROPA, o H2-MACROPA-NH2.

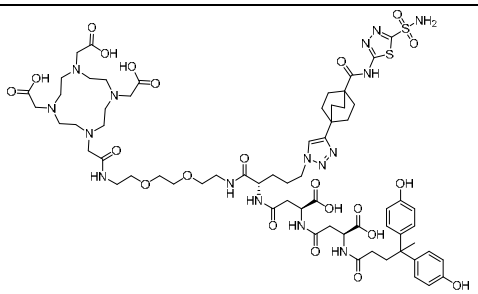
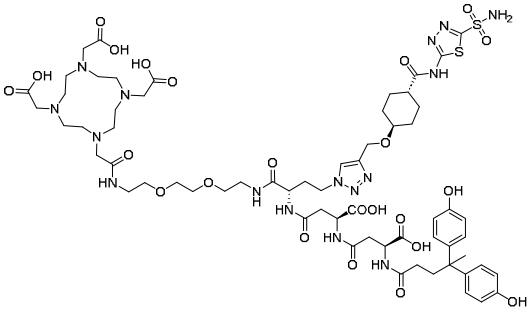
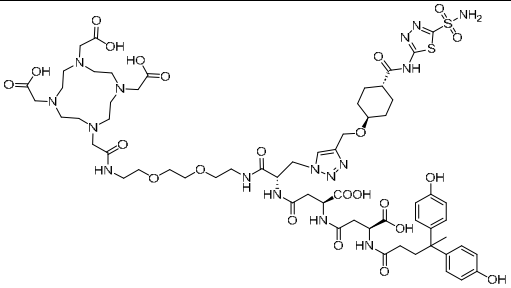
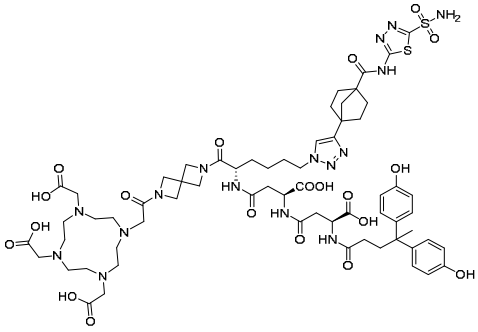
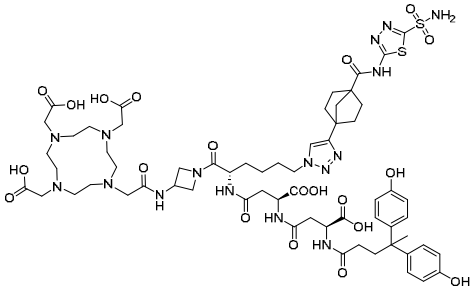
[00502] También se ilustran quelantes metálicos ejemplares en las **FIG. 1** a **FIG. 19**.

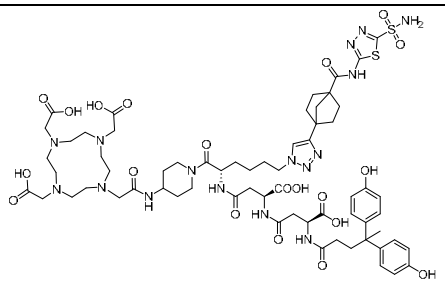
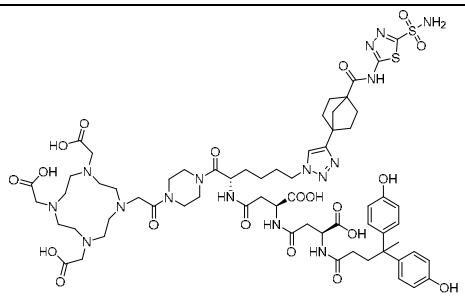
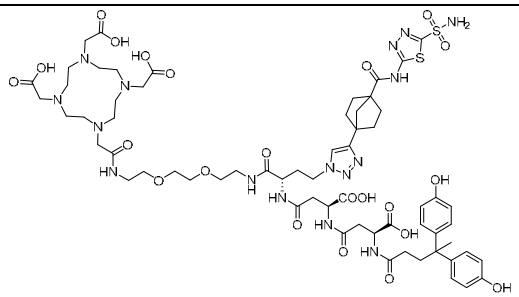
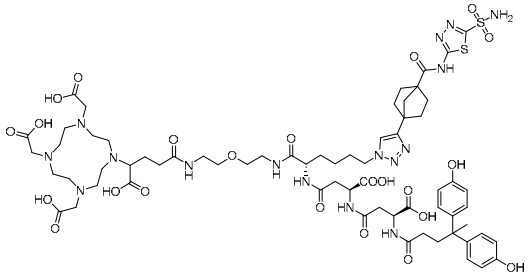
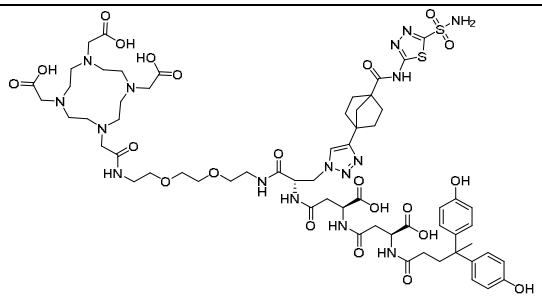
[00503] En algunas modalidades el conjugado descrito en el presente documento, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, es uno de los compuestos de la Tabla 1.

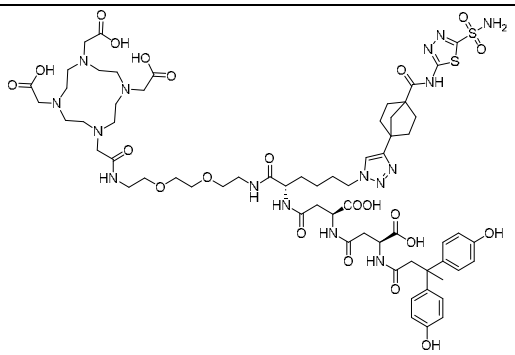
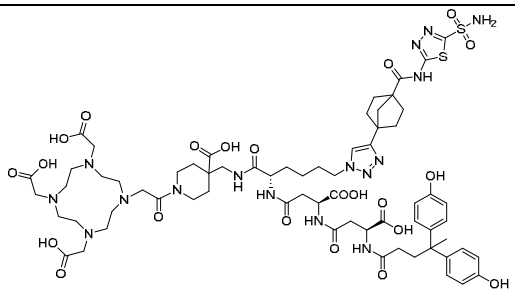
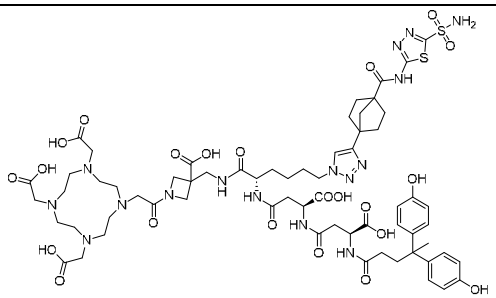
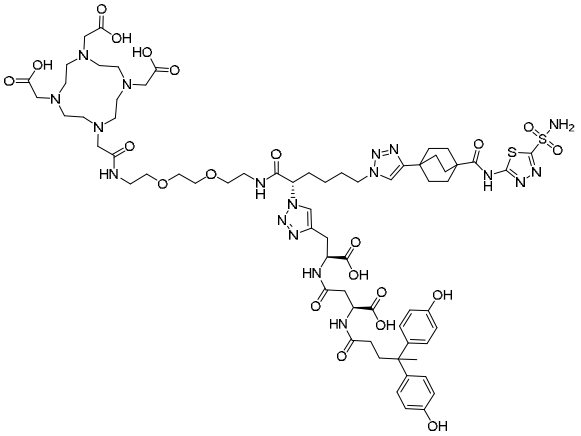
TABLA 1

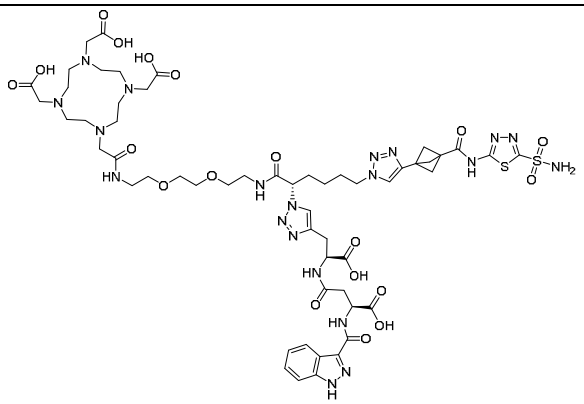
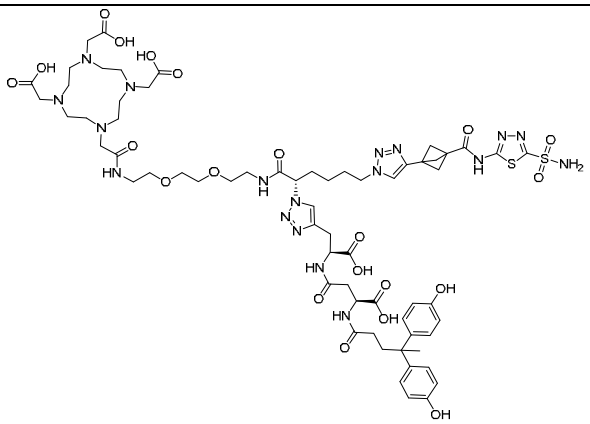
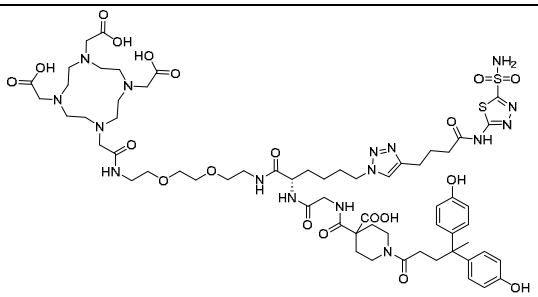
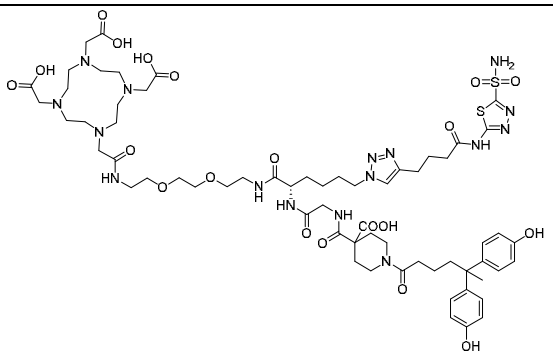
Compuesto	**Estructura**
100	
100.1	

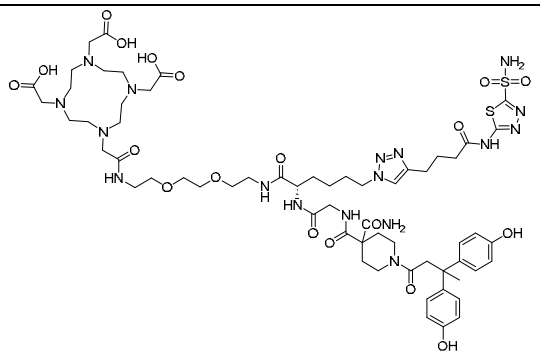
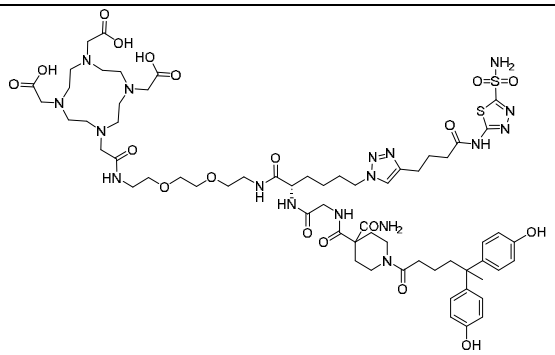
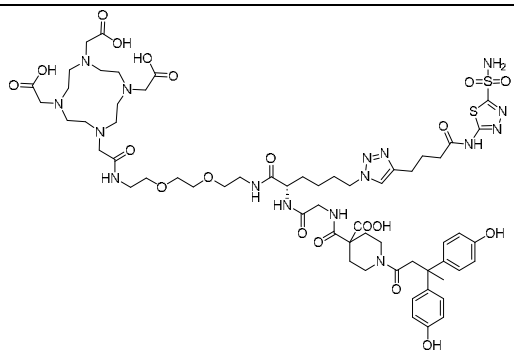
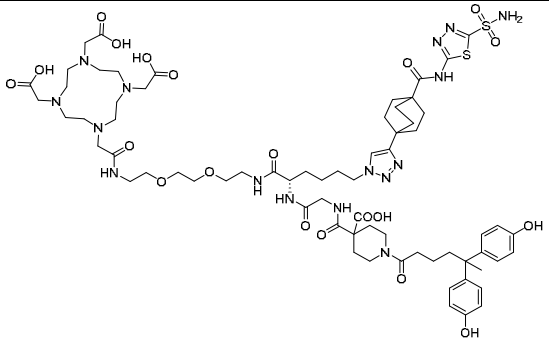
Compuesto	Estructura
100.2	
100.3	
100.4	
100.5	
100.6	

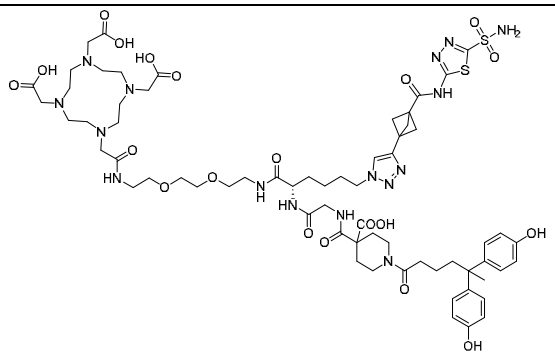
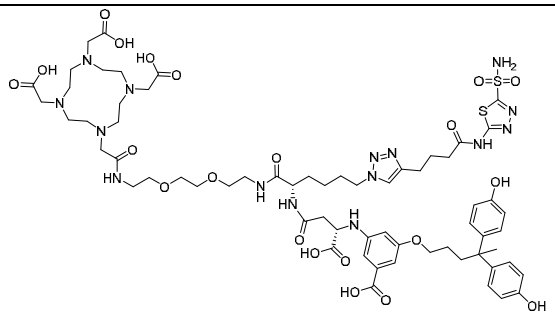
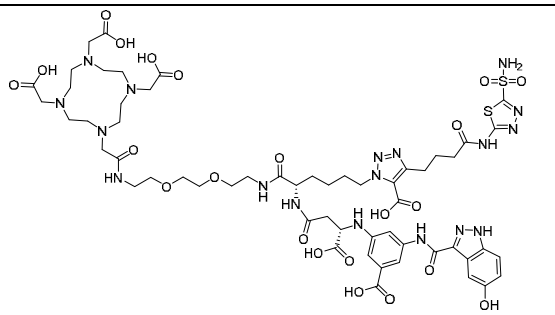
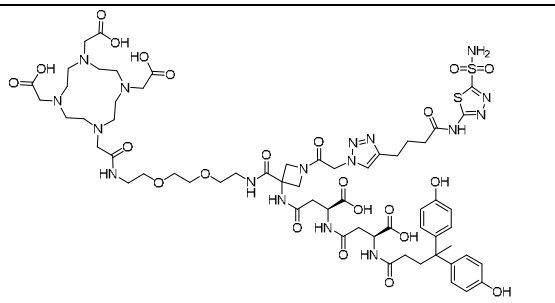
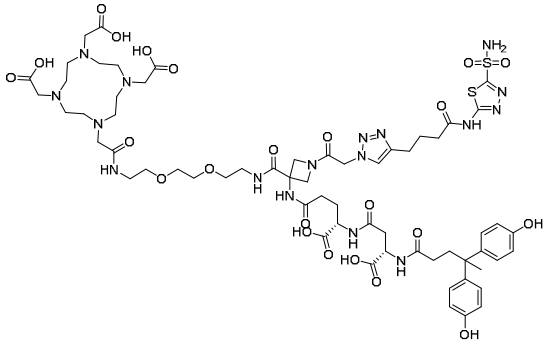
Compuesto	Estructura
100.7	
100.8	
100.9	
100.10	
100.11	

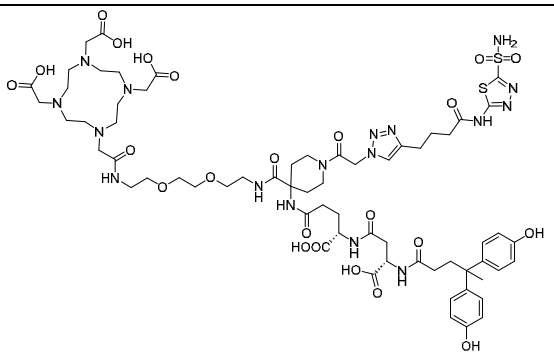
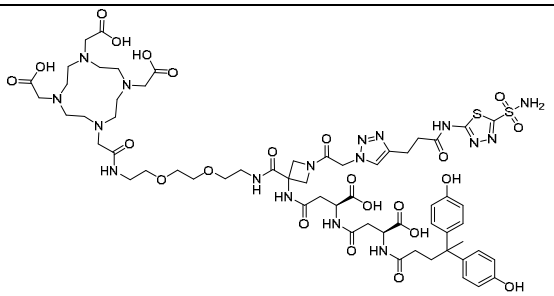
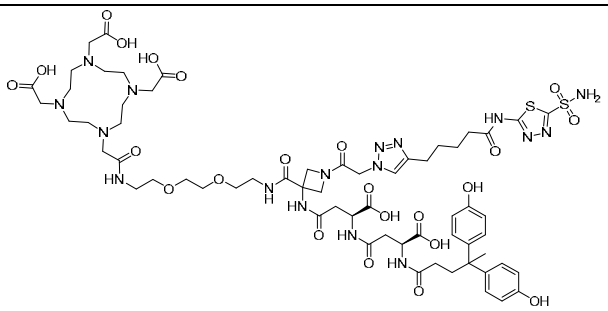
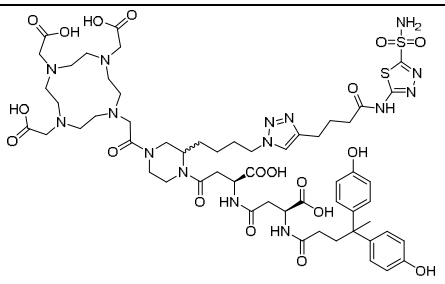
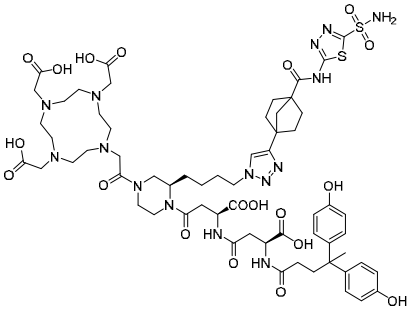
Compuesto	Estructura
100.12	
100.13	
100.14	
100.15	
100.16	

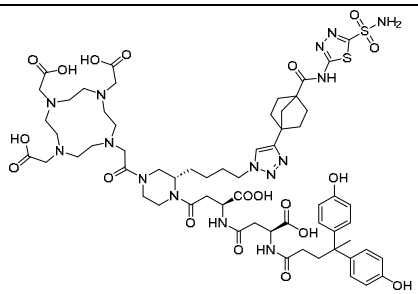
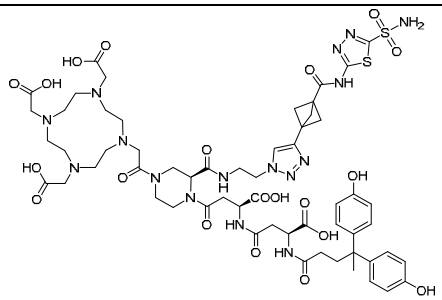
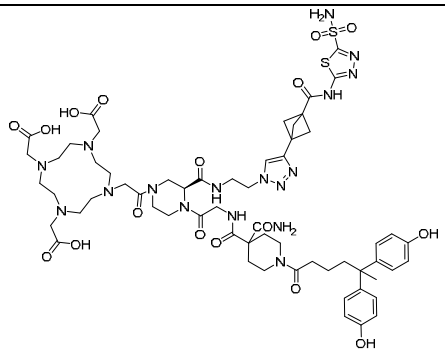
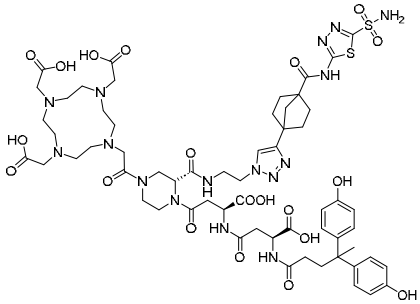
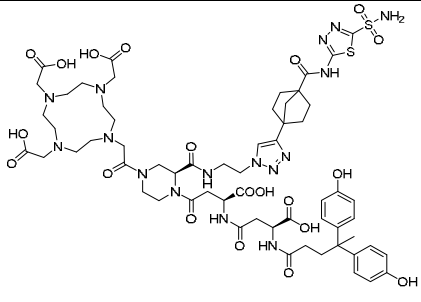
Compuesto	Estructura
100.17	
100.18	
100.19	
101	

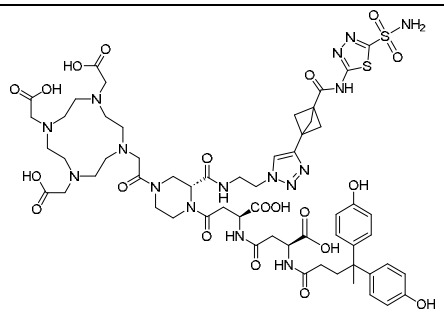
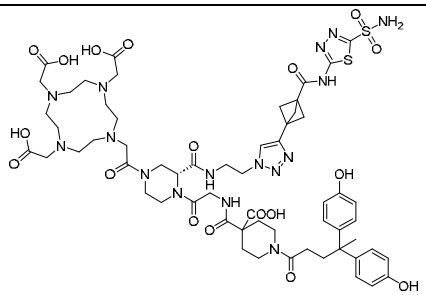
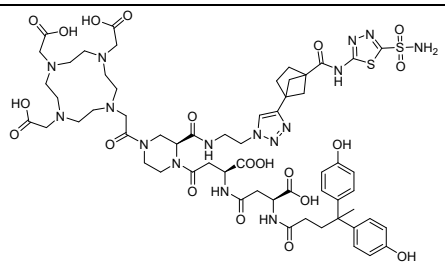
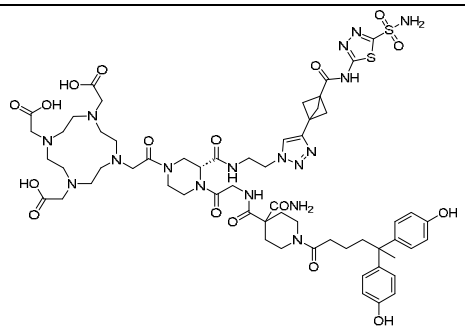
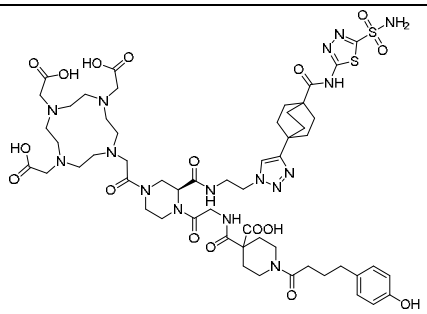
Compuesto	Estructura
101.1	
101.2	
102	
102.1	

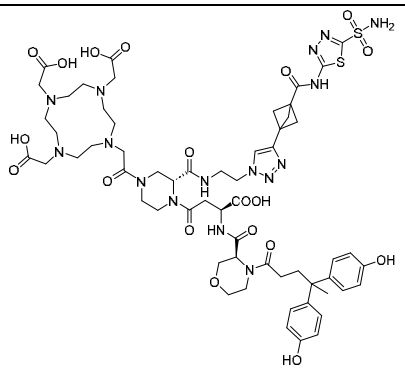
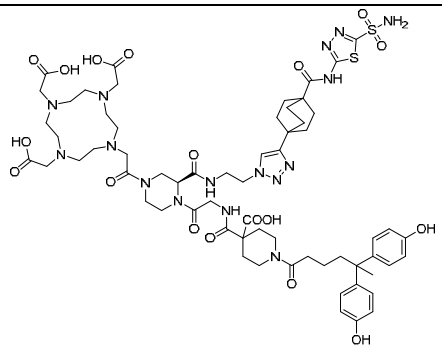
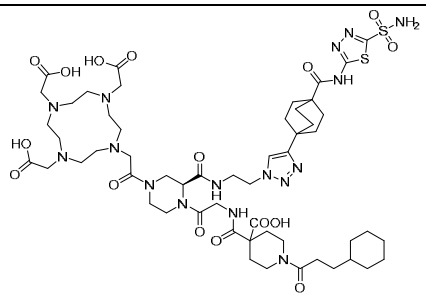
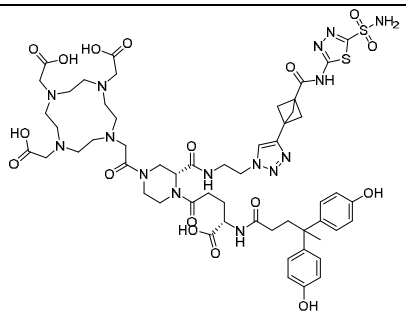
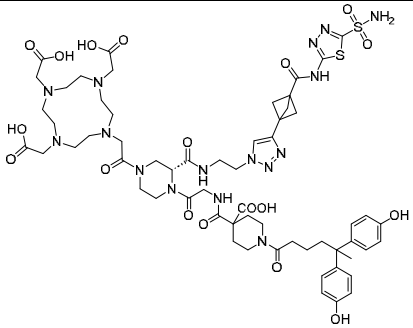
Compuesto	Estructura
102.2	
102.3	
102.4	
102.5	

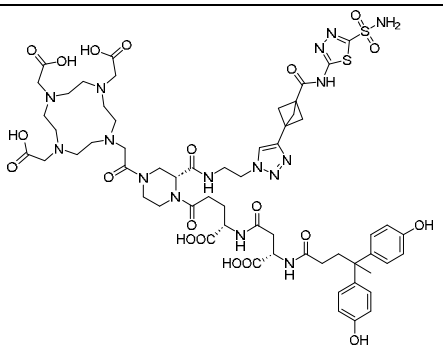
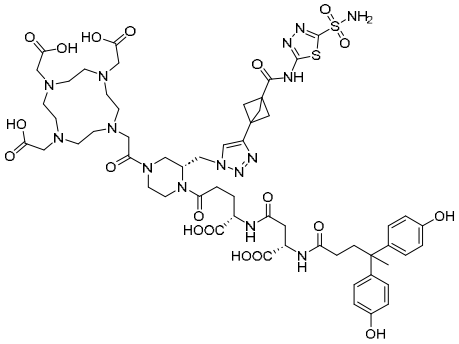
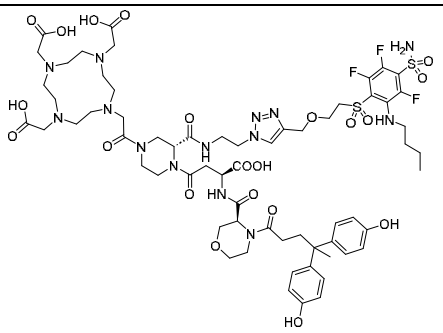
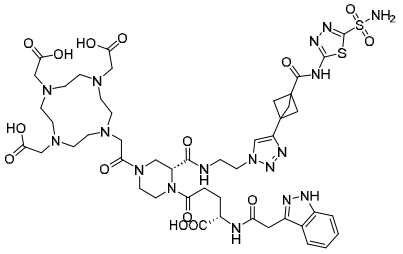
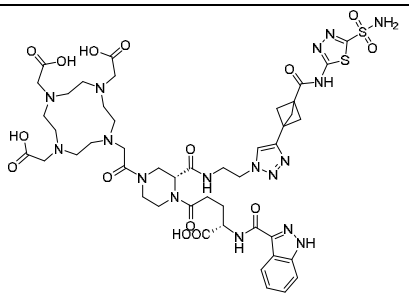
Compuesto	Estructura
102.6	
102.7	
102.8	
103	
103.1	

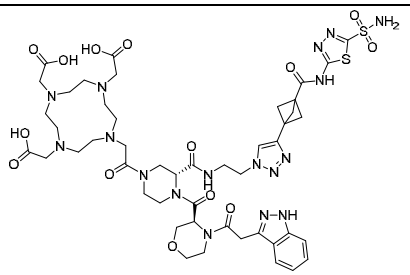
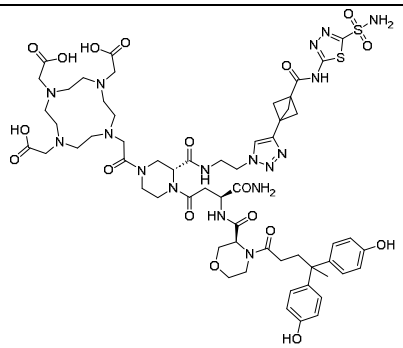
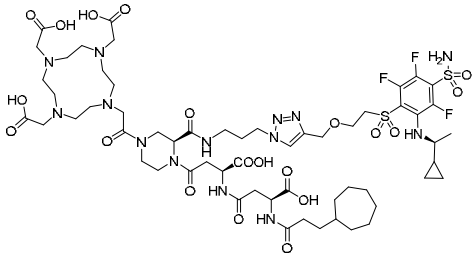
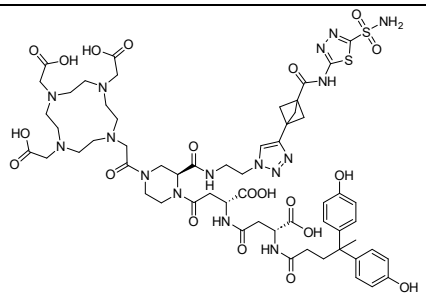
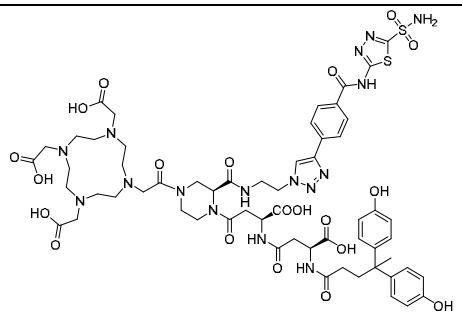
Compuesto	Estructura
103.2	
103.3	
103.4	
104	
104.1	

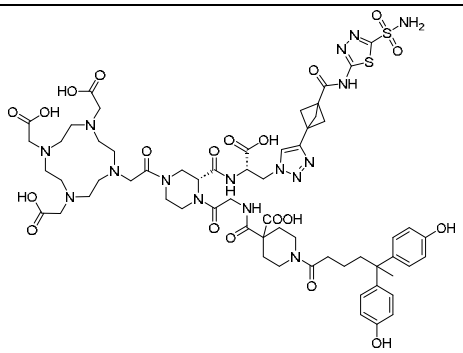
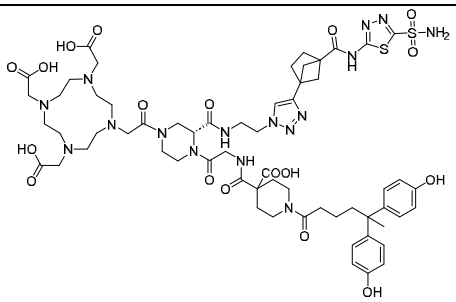
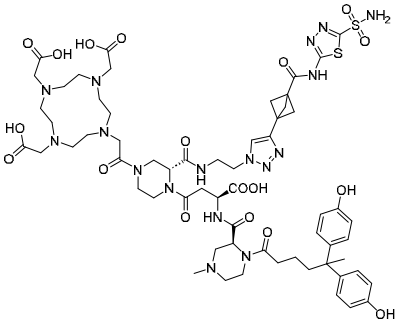
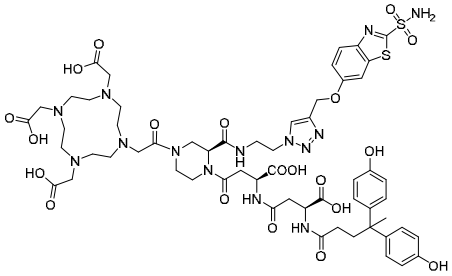
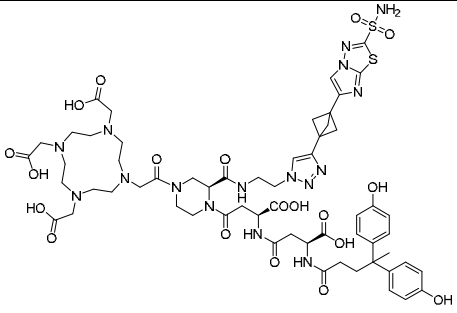
Compuesto	Estructura
104.2	
106	
107	
107.1	
107.2	

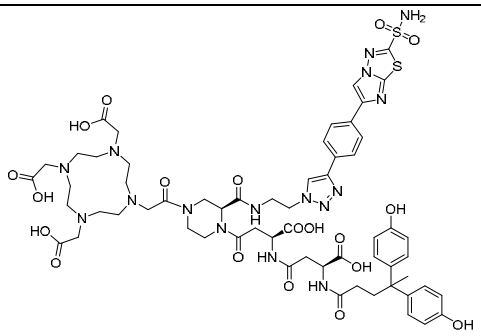
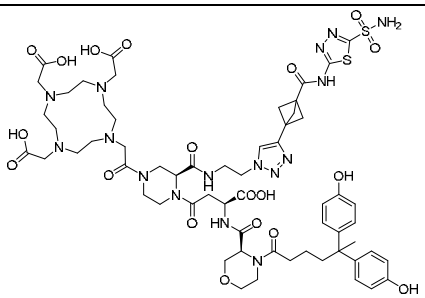
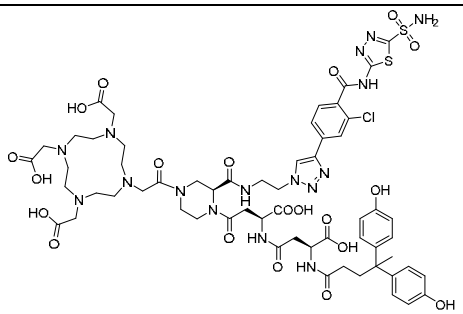
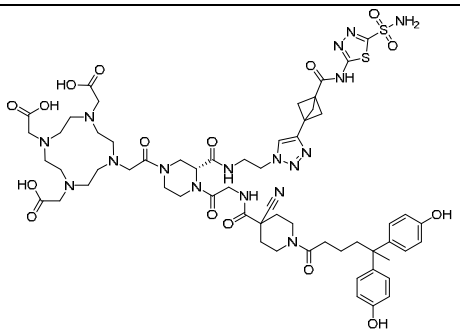
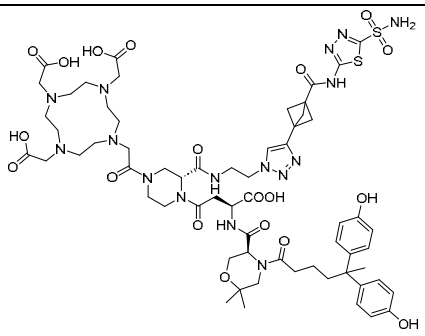
Compuesto	Estructura
107.3	
107.4	
107.5	
107.6	
107.7	

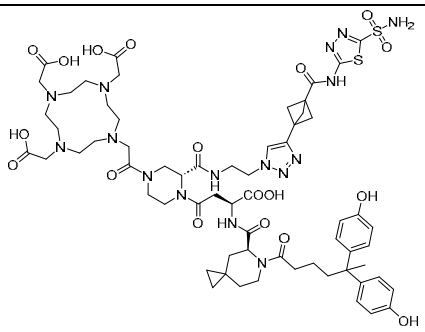
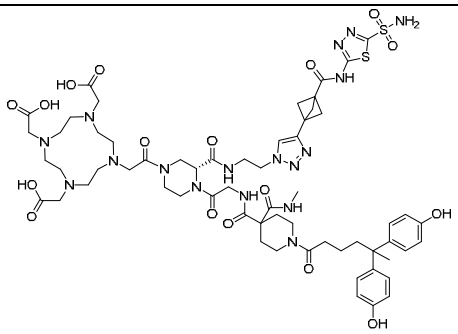
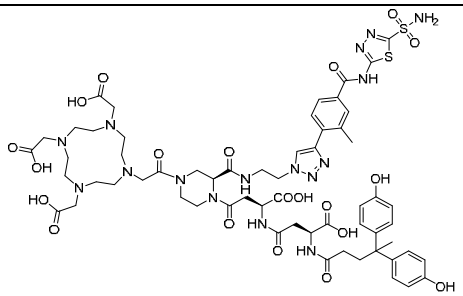
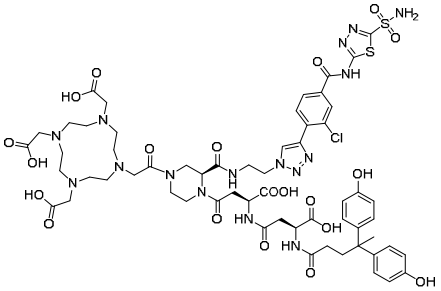
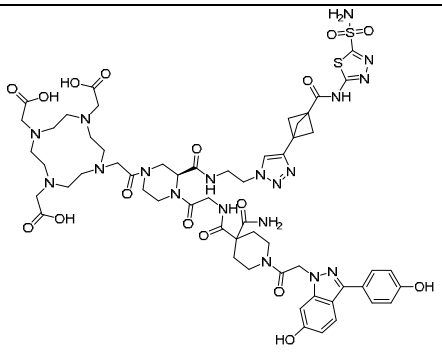
Compuesto	Estructura
107.8	
107.9	
107.10	
107.11	
107.12	

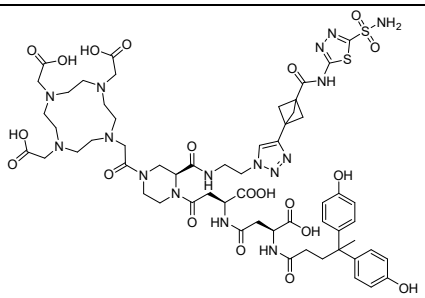
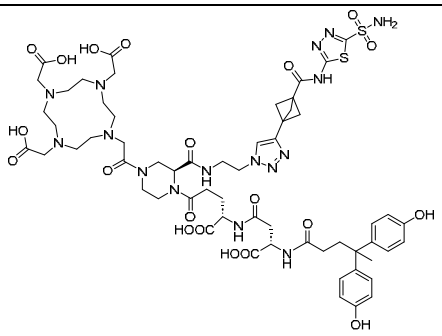
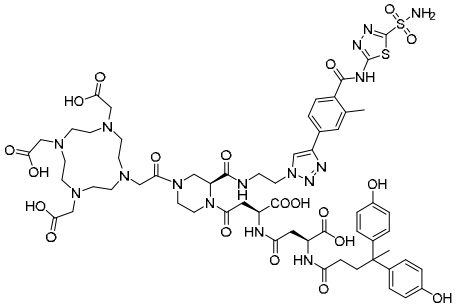
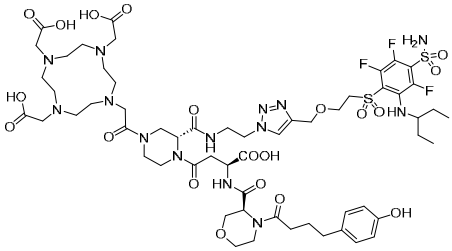
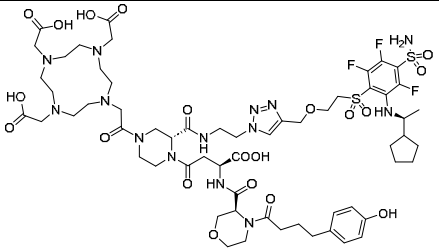
Compuesto	Estructura
107.13	
107.14	
107.15	
107.16	
107.17	

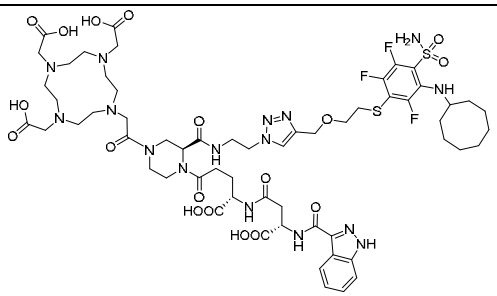
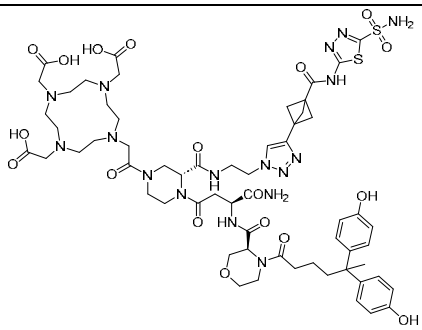
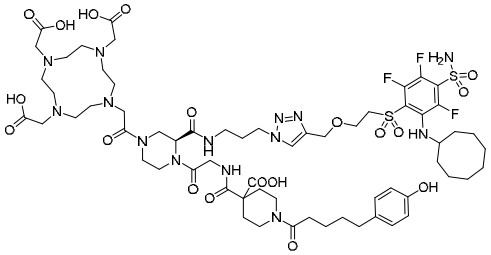
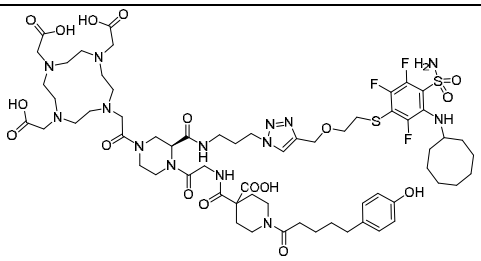
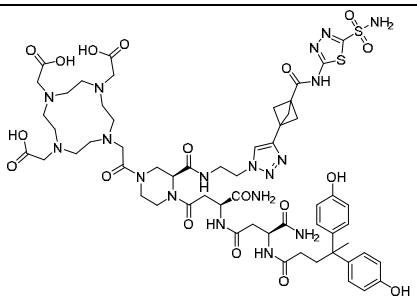
Compuesto	Estructura
107.18	
107.19	
107.20	
107.21	
107.22	

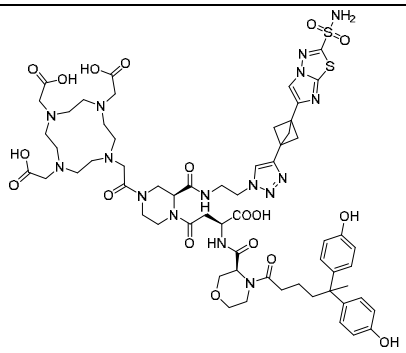
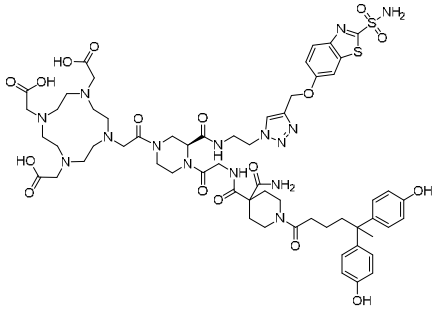
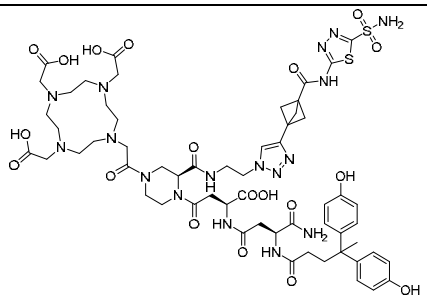
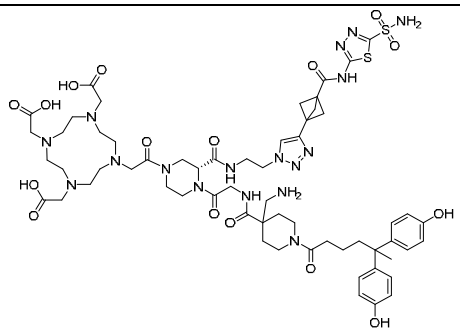
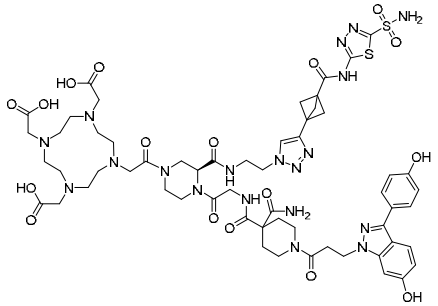
Compuesto	Estructura
107.23	
107.24	
107.25	
107.26	
107.27	

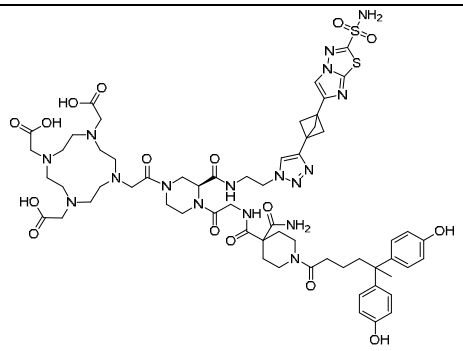
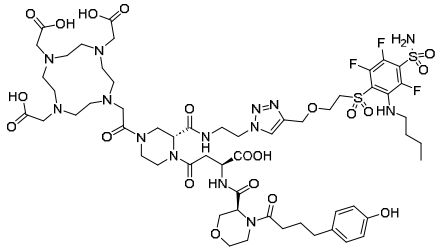
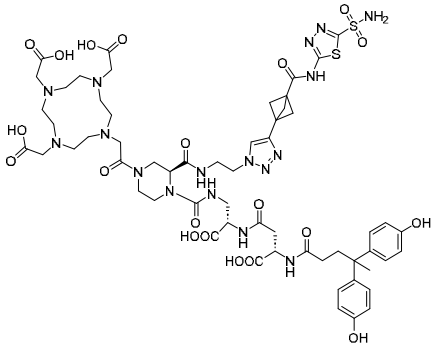
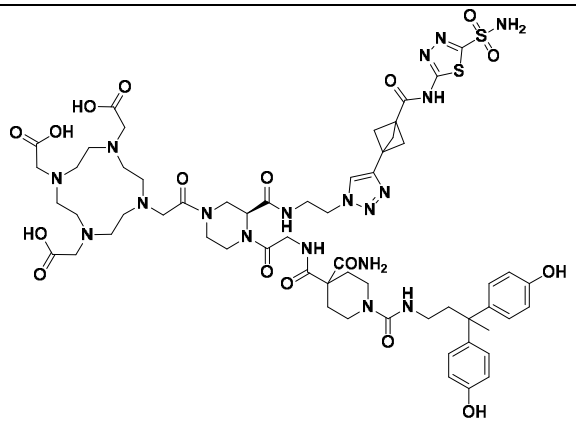
Compuesto	Estructura
107.28	
107.29	
107.30	
107.31	
107.32	

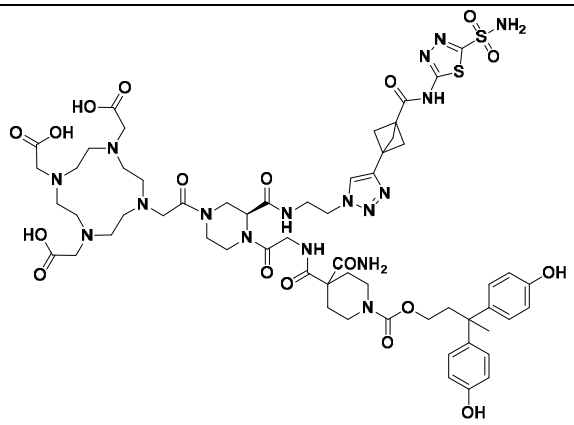
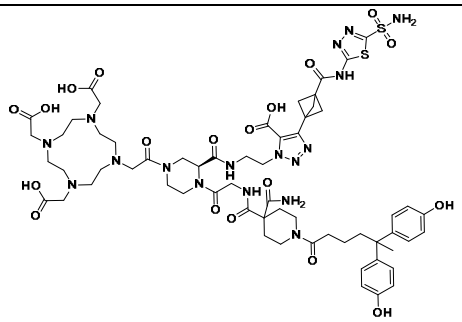
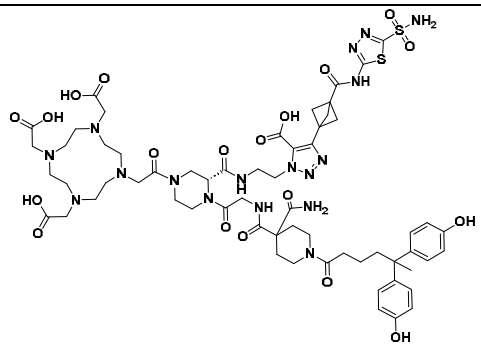
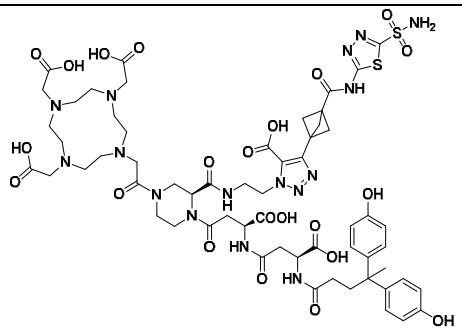
Compuesto	Estructura
107.33	
107.34	
107.35	
107.36	
107.37	

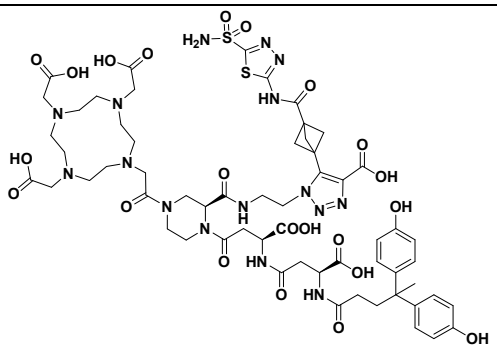
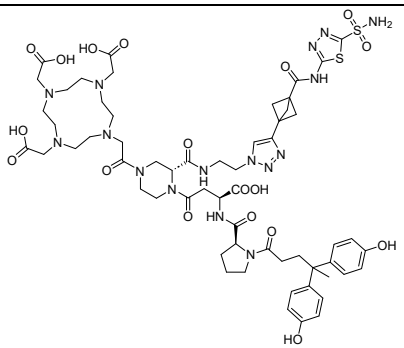
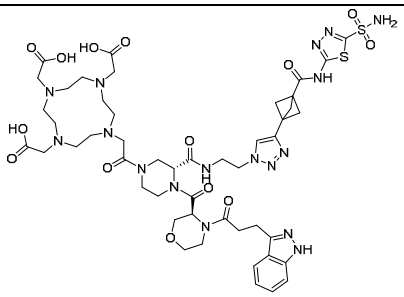
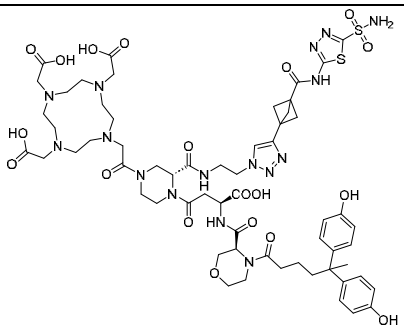
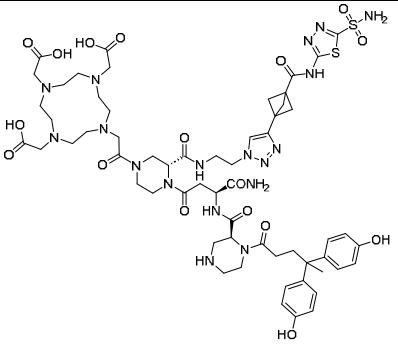
Compuesto	Estructura
107.38	
107.39	
107.40	
107.41	
107.42	

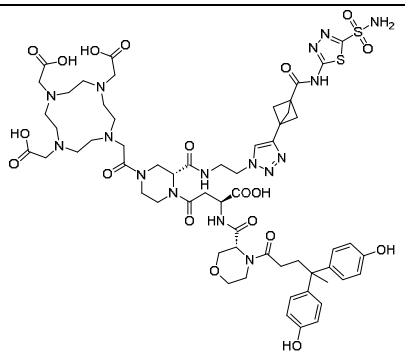
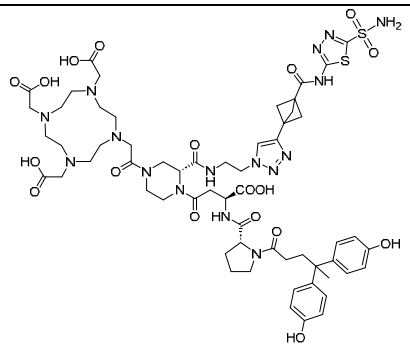
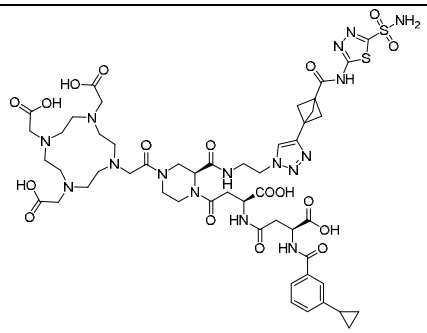
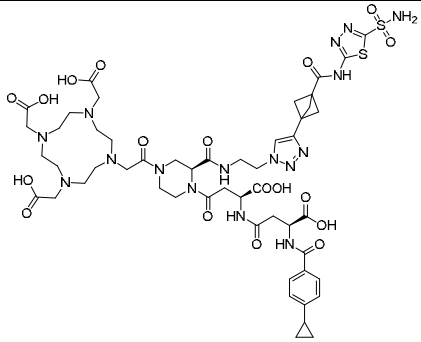
Compuesto	Estructura
107.43	
107.44	
107.45	
107.46	
107.47	

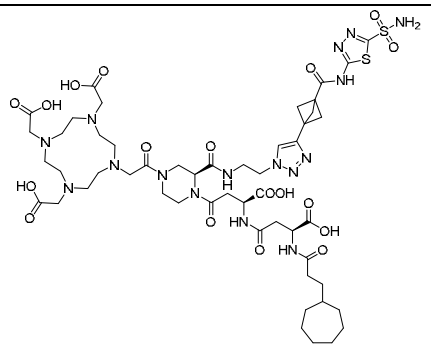
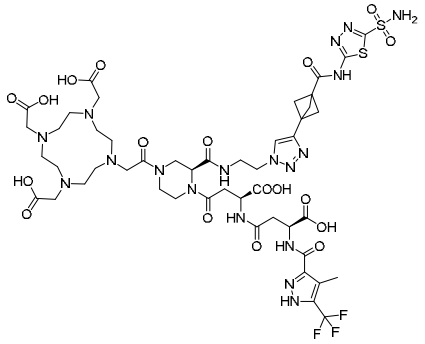
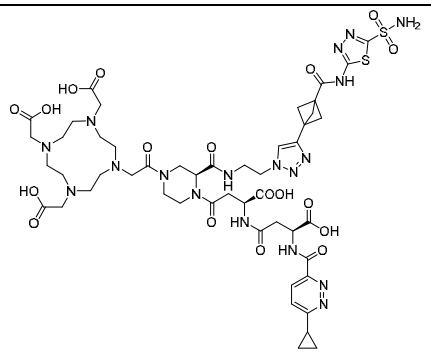
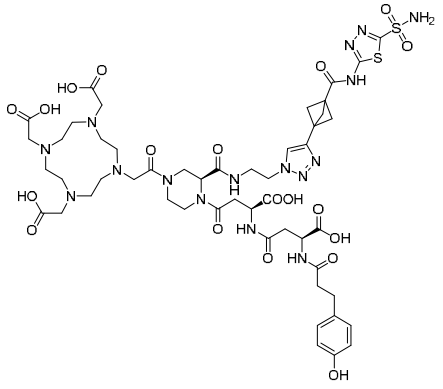
Compuesto	Estructura
107.48	
107.49	
107.50	
107.51	
107.52	

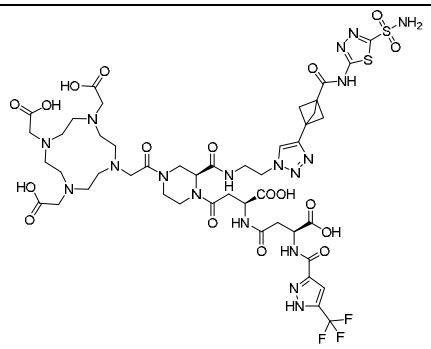
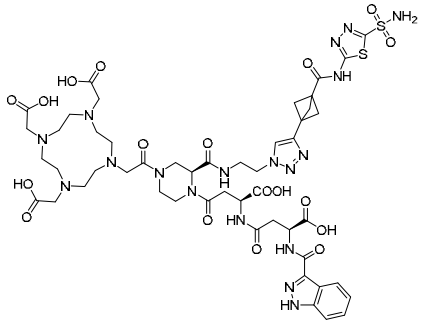
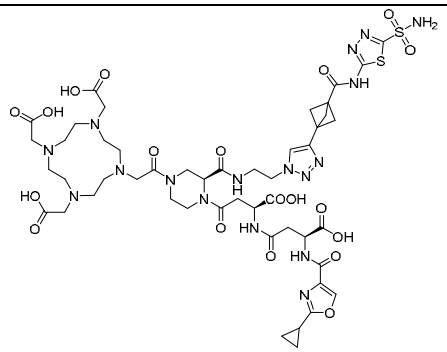
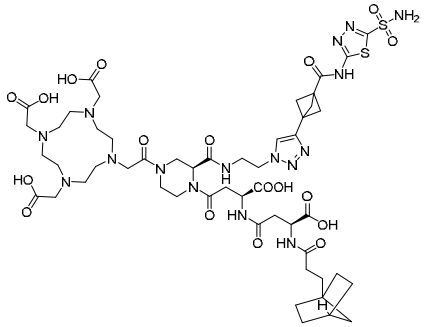
Compuesto	Estructura
107.53	
107.54	
107.55	
107.56	

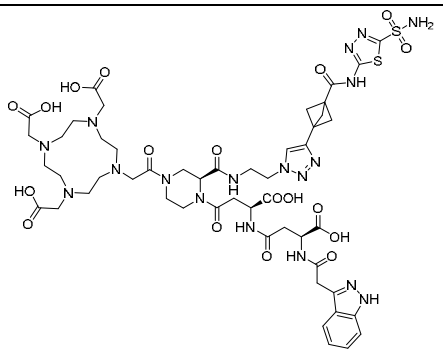
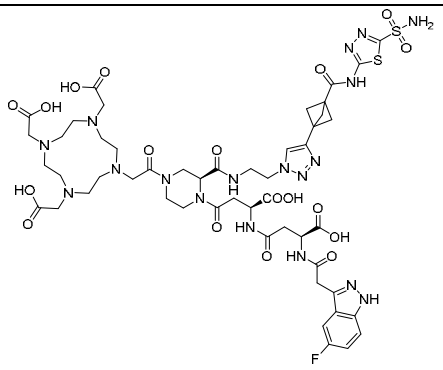
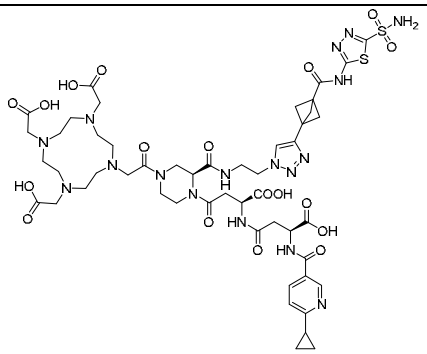
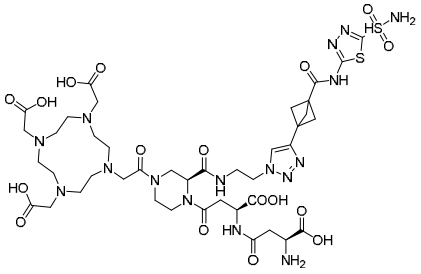
Compuesto	Estructura
107.57	
107.58	
107.59	
107.60	

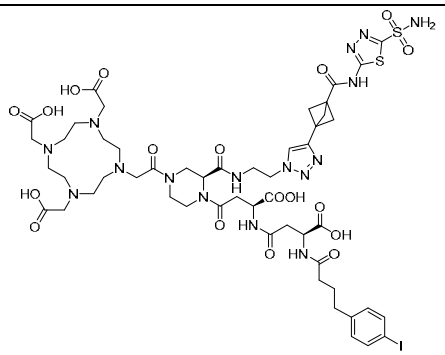
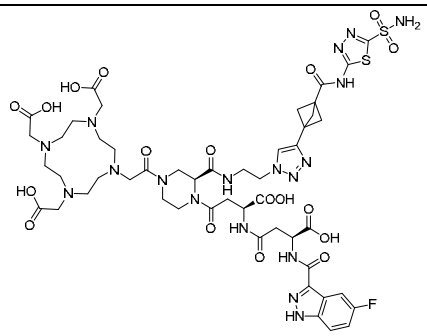
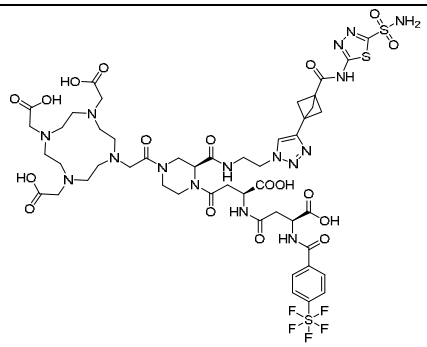
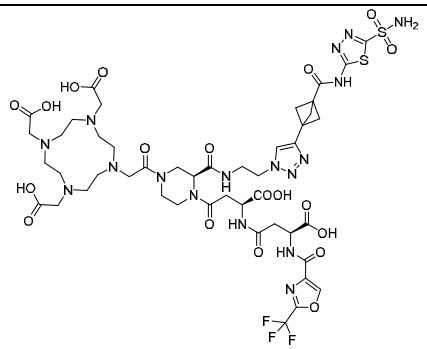
Compuesto	Estructura
107.61	
108	
108.1	
108.2	
108.3	

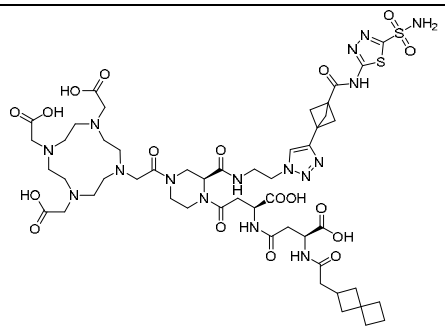
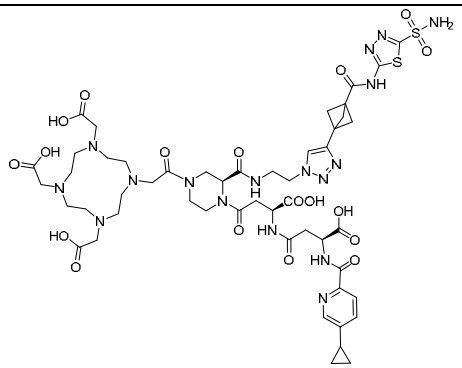
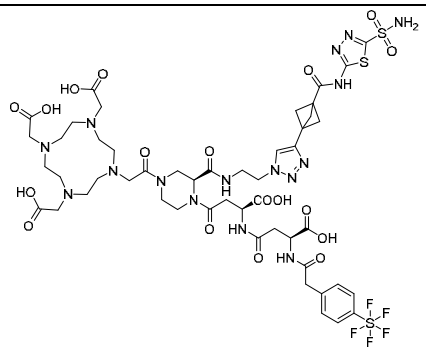
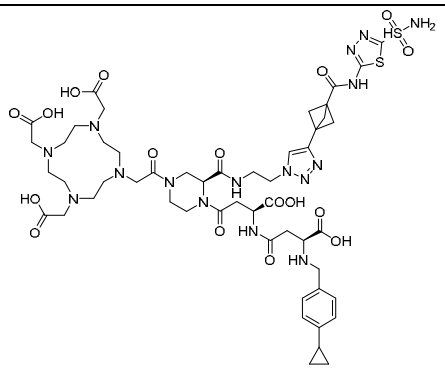
Compuesto	Estructura
108.4	
108.5	
109	
109.1	

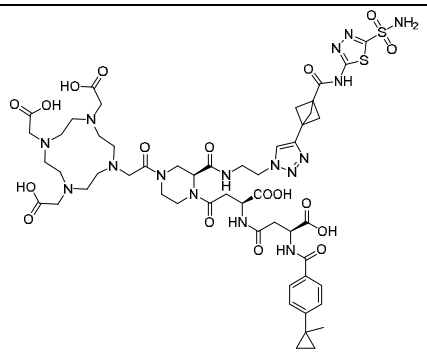
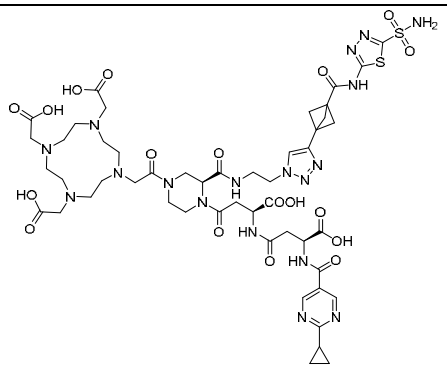
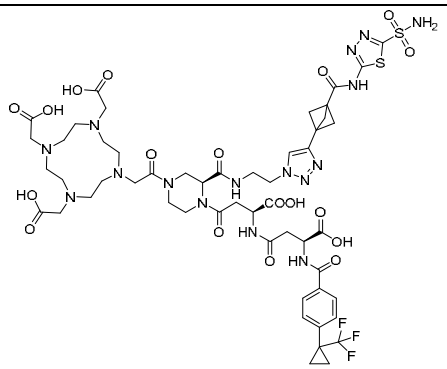
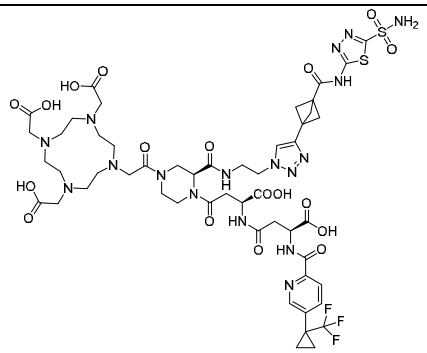
Compuesto	Estructura
109.2	
109.3	
109.4	
109.5	

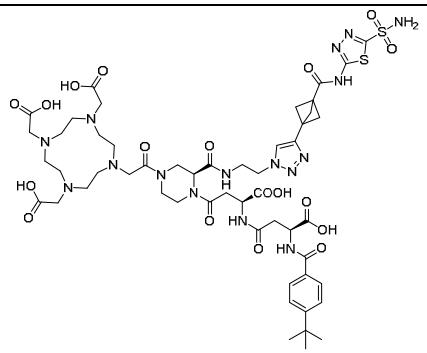
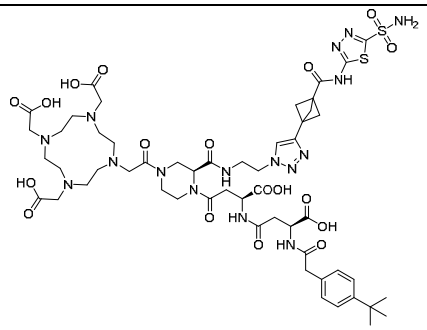
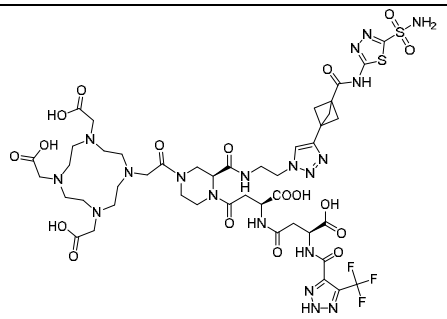
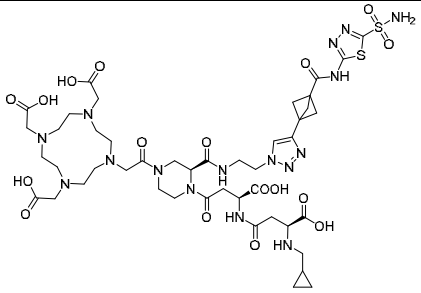
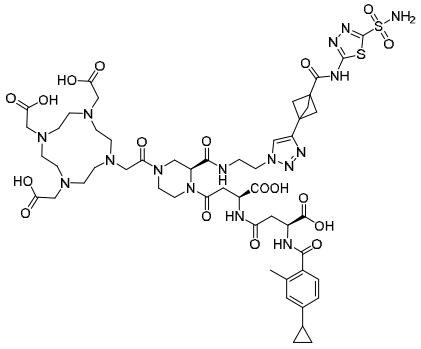
Compuesto	Estructura
109.6	
109.7	
109.8	
109.9	

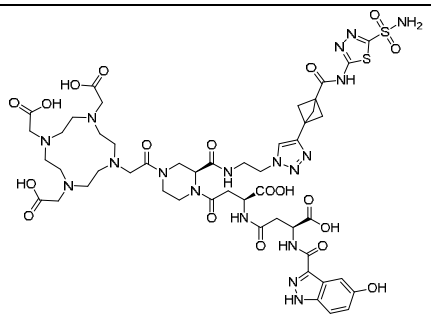
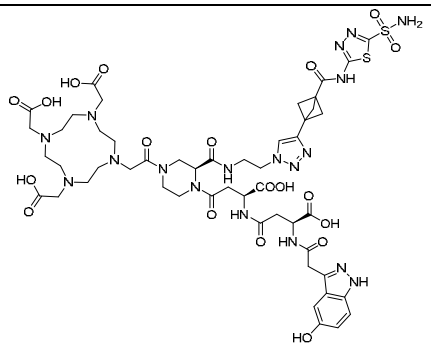
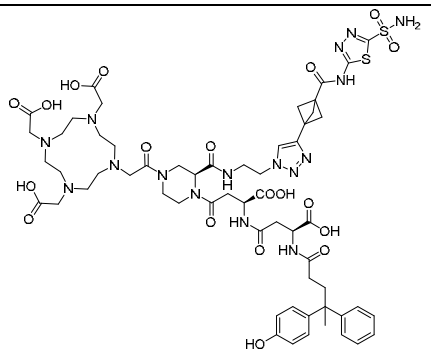
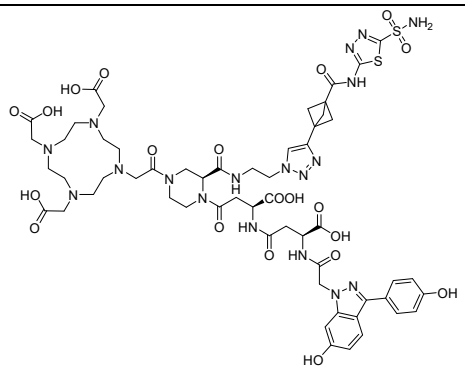
Compuesto	Estructura
109.10	
109.11	
109.12	
109.13	

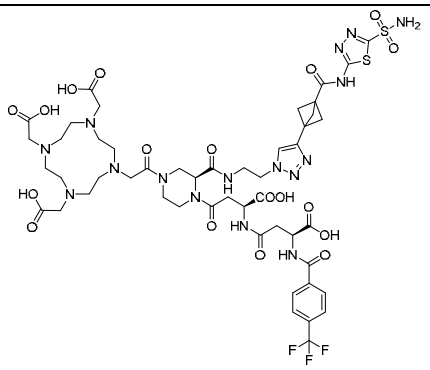
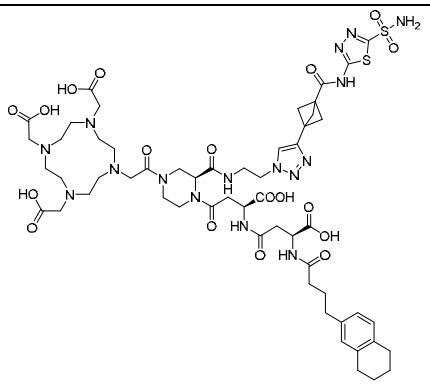
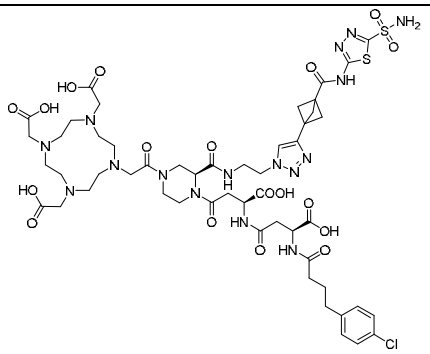
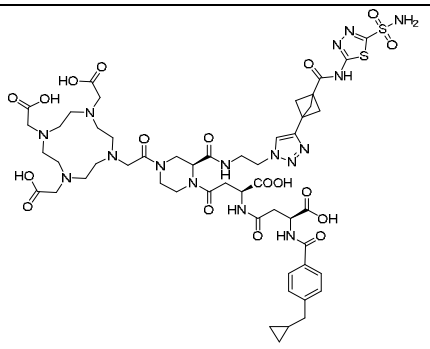
Compuesto	Estructura
109.14	
109.15	
109.16	
109.17	

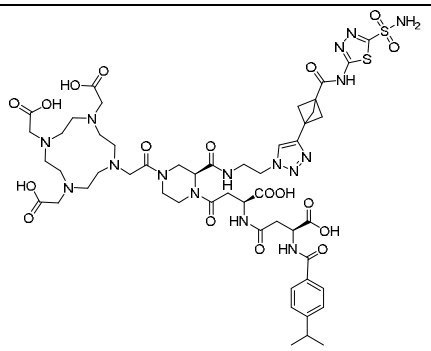
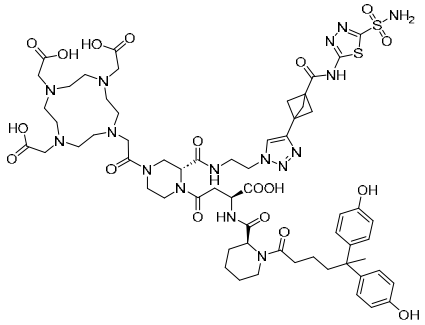
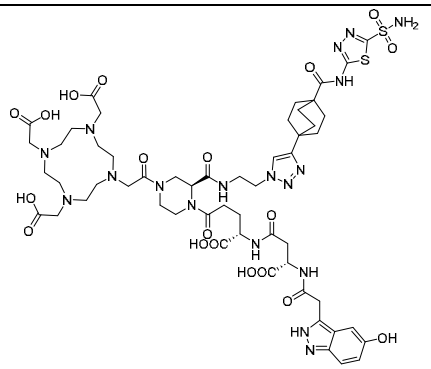
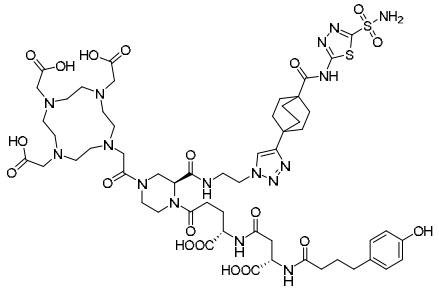
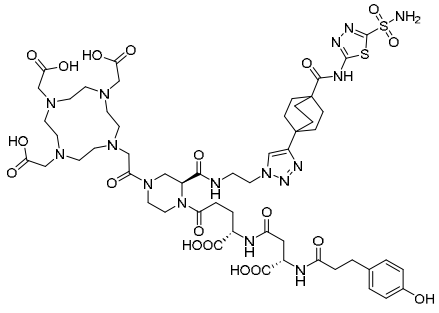
Compuesto	Estructura
109.18	
109.19	
109.20	
109.21	

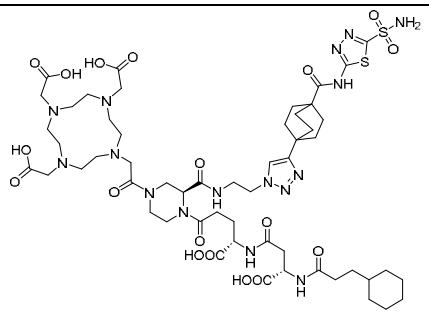
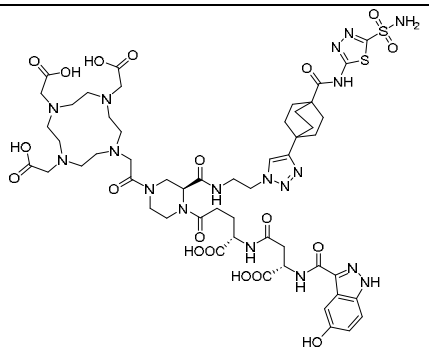
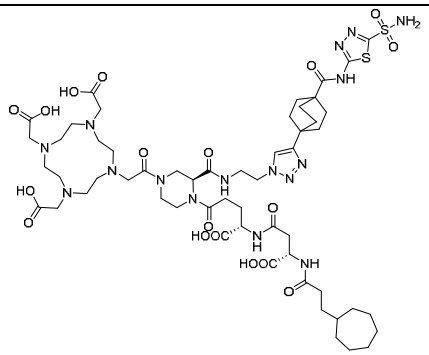
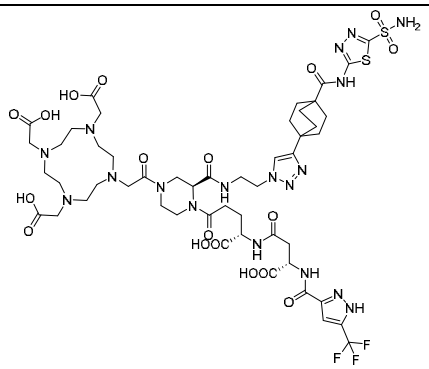
Compuesto	Estructura
109.22	
109.23	
109.24	
109.25	

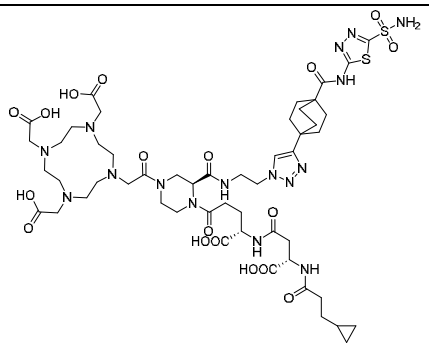
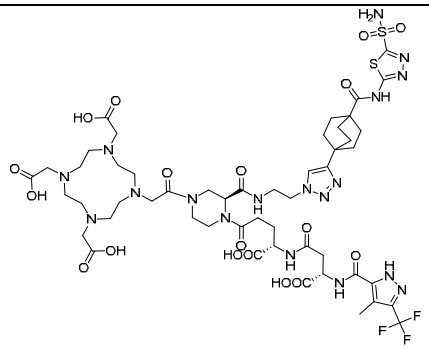
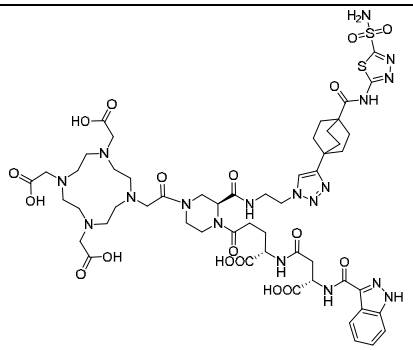
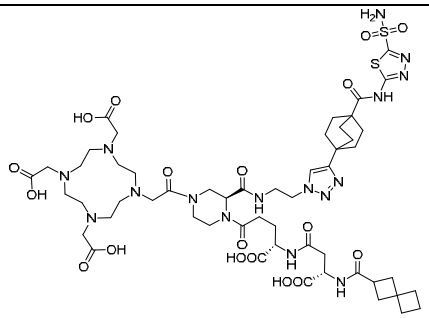
Compuesto	Estructura
109.26	
109.27	
109.28	
109.29	
109.30	

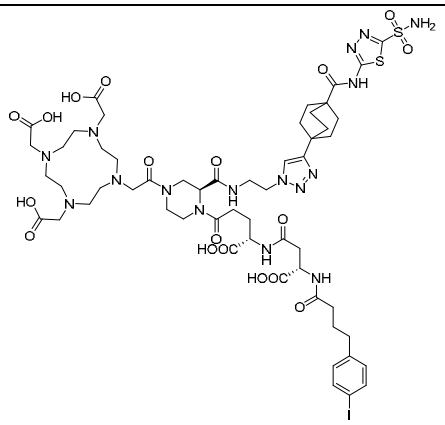
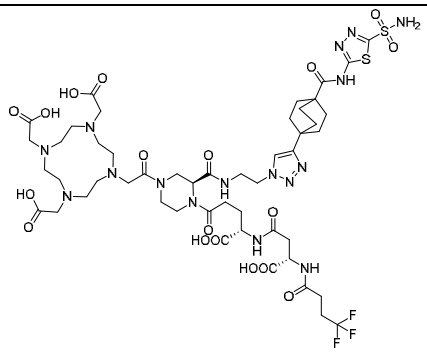
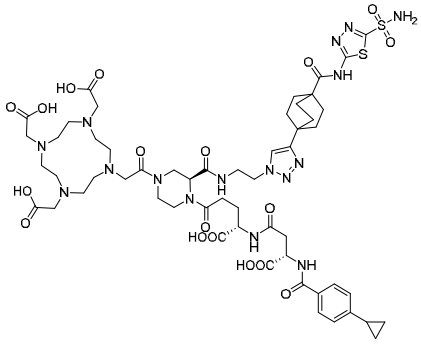
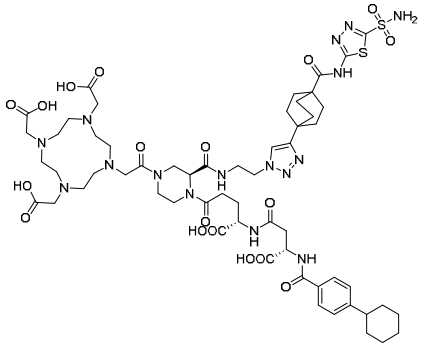
Compuesto	Estructura
109.31	
109.32	
109.33	
109.34	

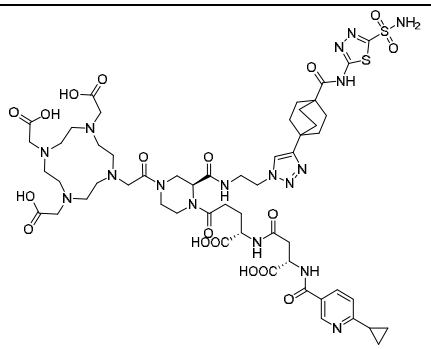
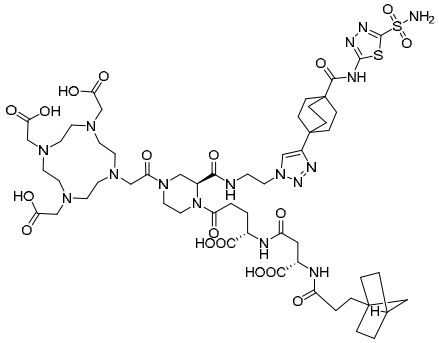
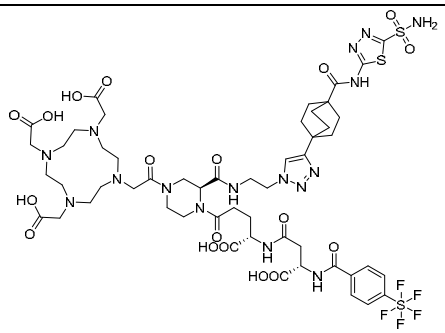
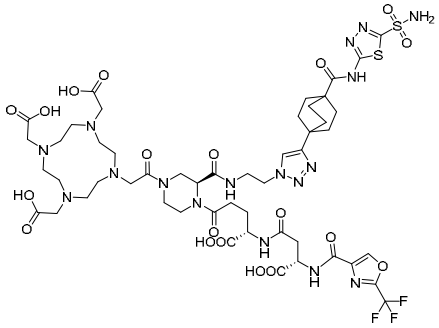
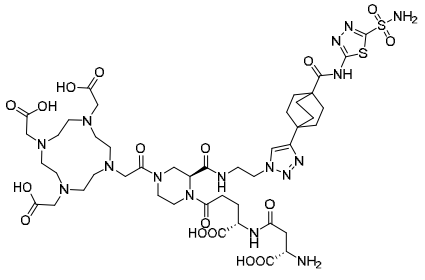
Compuesto	Estructura
109.35	
109.36	
109.37	
109.38	

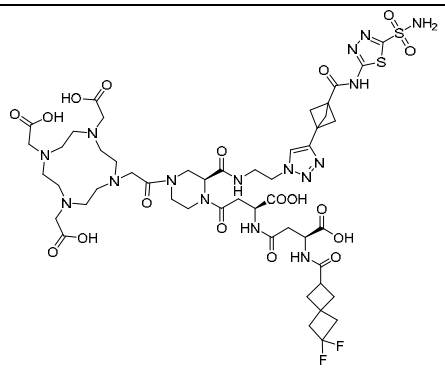
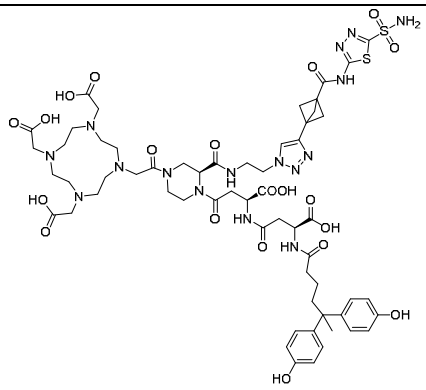
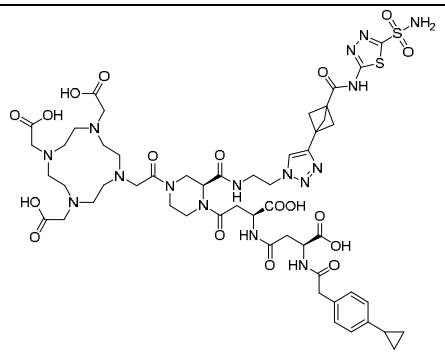
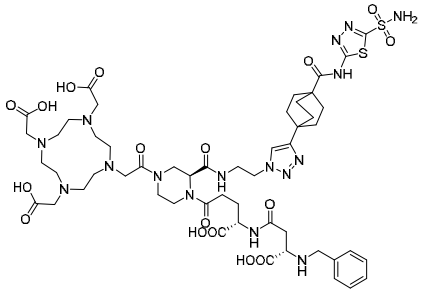
Compuesto	Estructura
109.39	
109.40	
109.41	
109.42	
109.43	

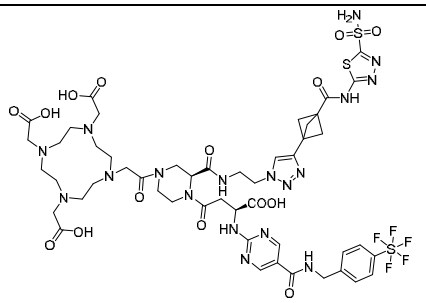
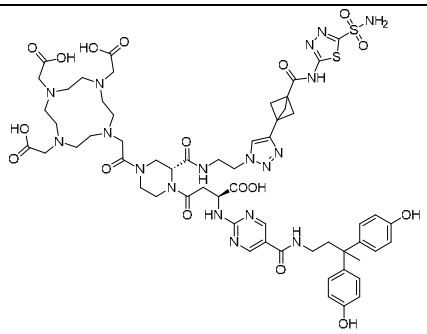
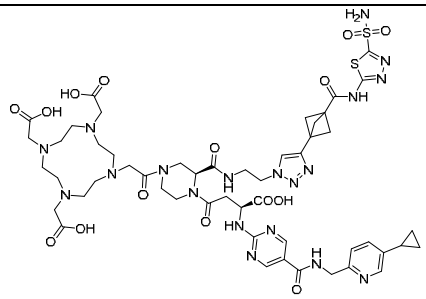
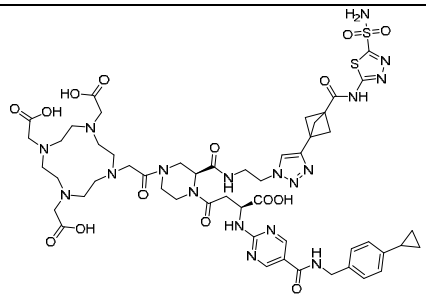
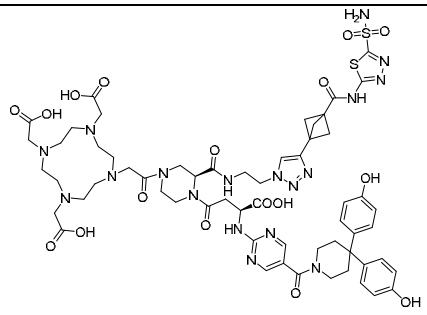
Compuesto	Estructura
109.44	
109.45	
109.46	
109.47	

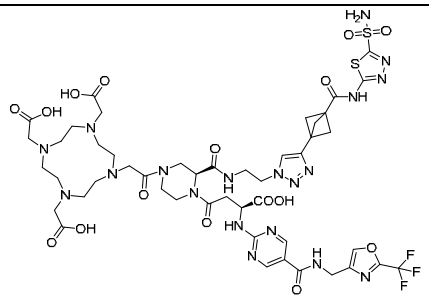
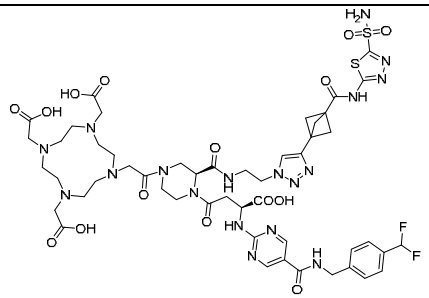
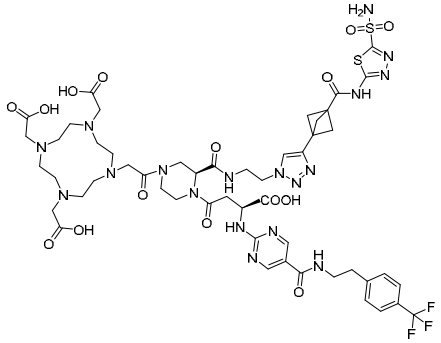
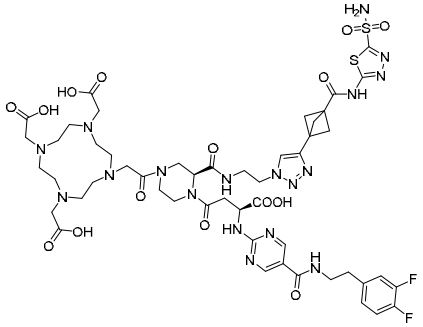
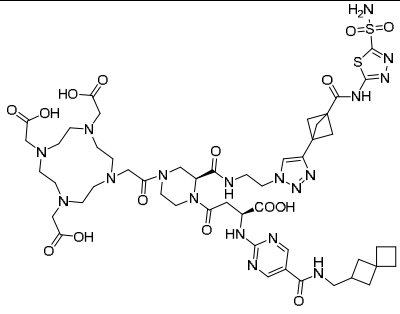
Compuesto	Estructura
109.48	
109.49	
109.50	
109.51	

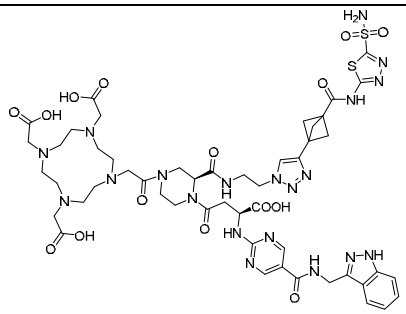
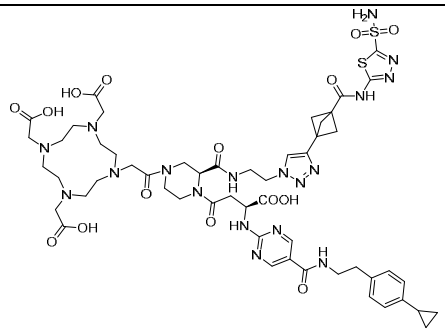
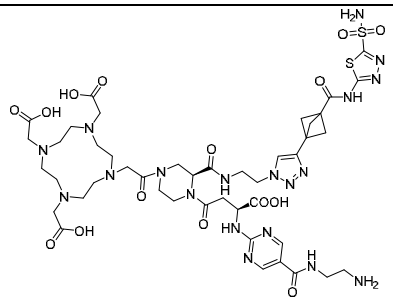
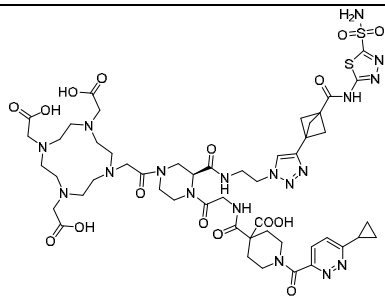
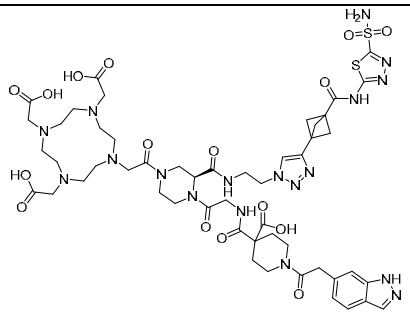
Compuesto	Estructura
109.52	
109.53	
109.54	
109.55	

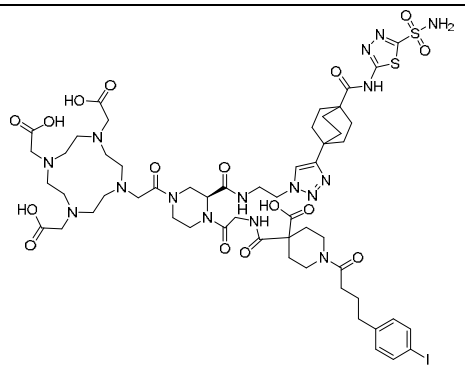
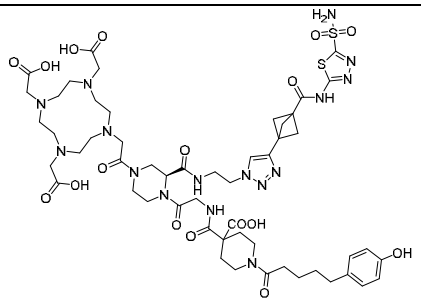
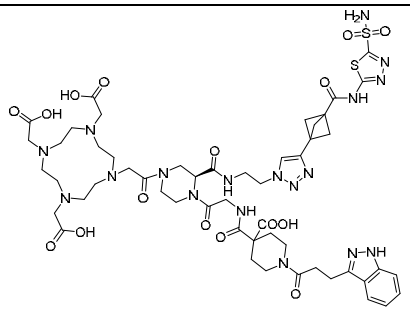
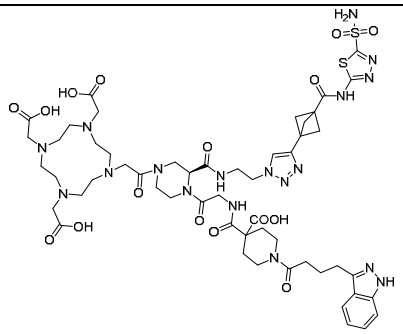
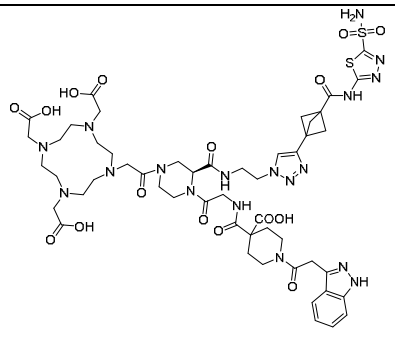
Compuesto	Estructura
109.56	
109.57	
109.58	
109.59	
109.60	

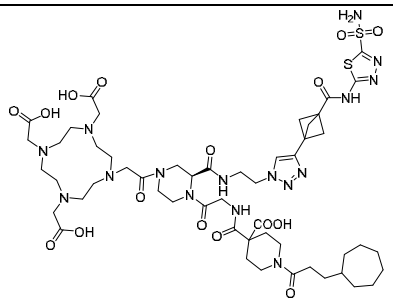
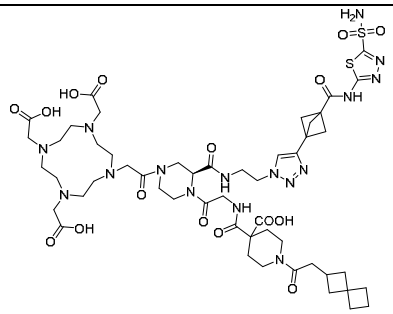
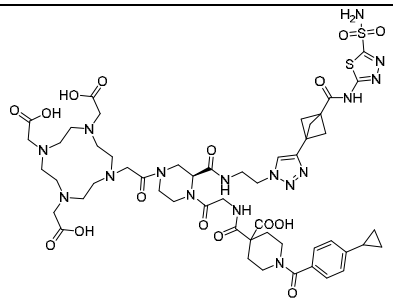
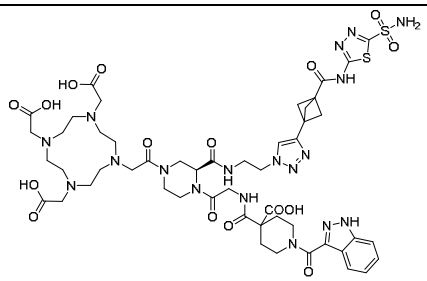
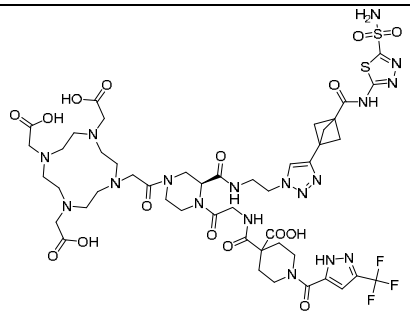
Compuesto	Estructura
109.61	
109.62	
109.63	
110	

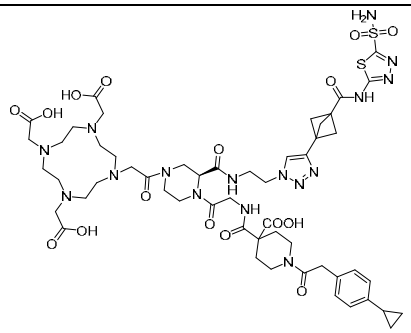
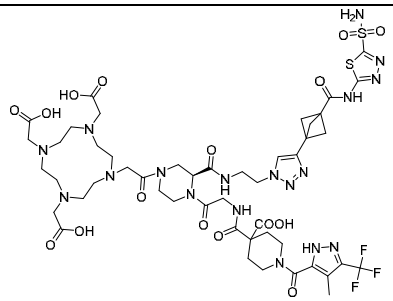
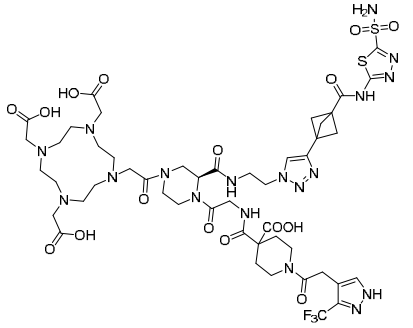
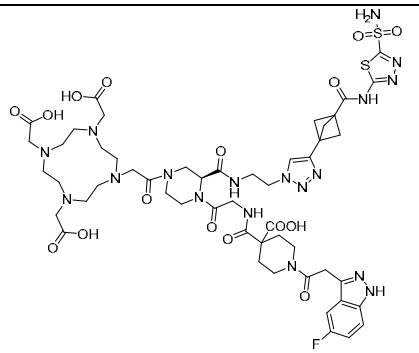
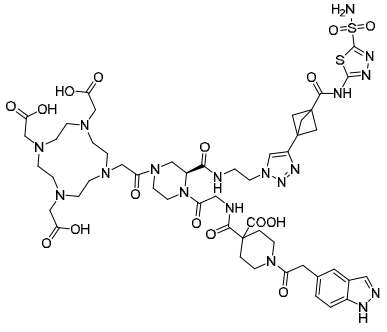
Compuesto	Estructura
111	
111.1	
111.2	
111.3	
111.4	

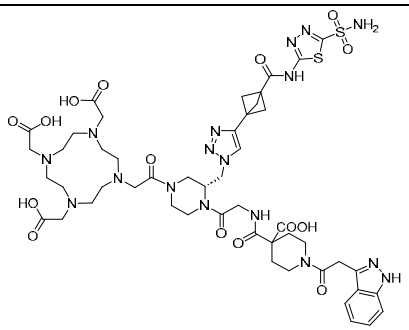
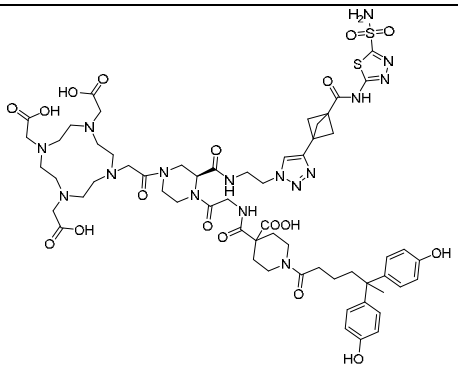
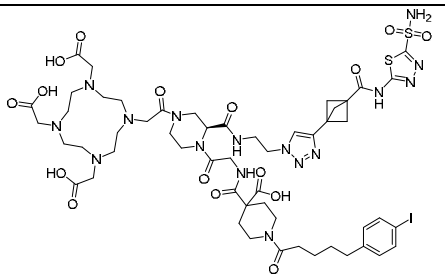
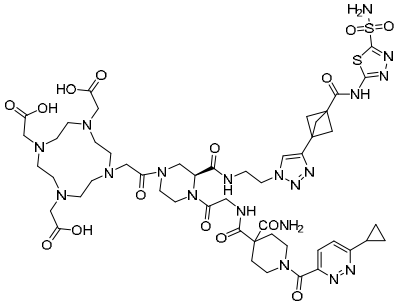
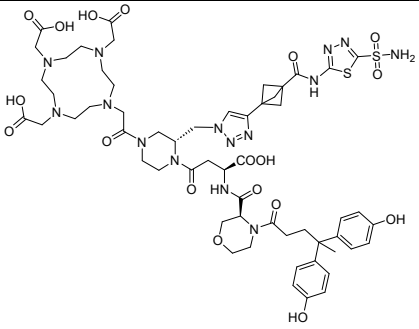
Compuesto	Estructura
111.5	
111.6	
111.7	
111.8	
111.9	

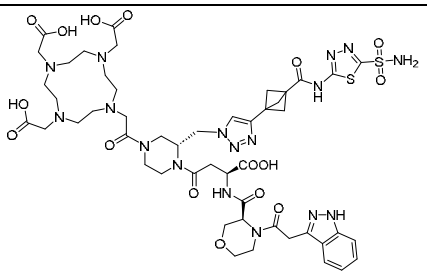
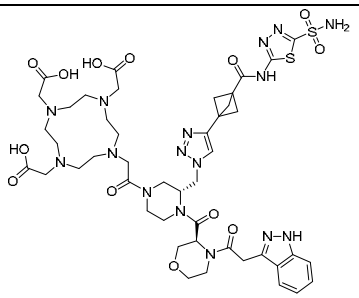
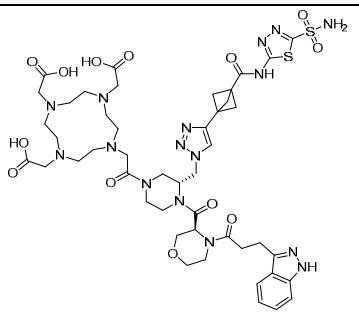
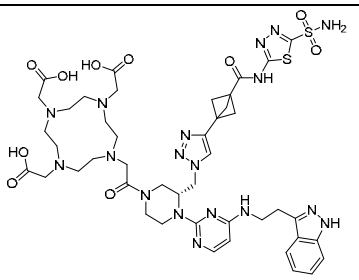
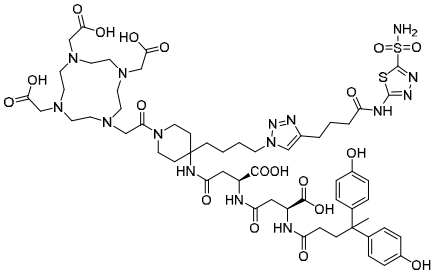
Compuesto	Estructura
111.10	
111.11	
111.12	
112	
112.1	

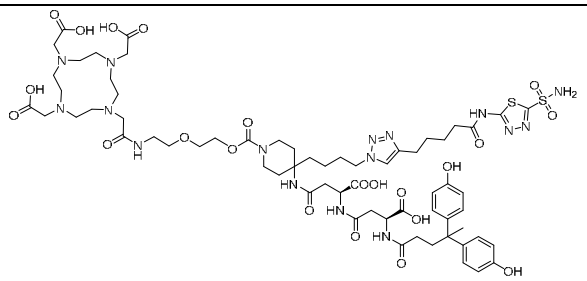
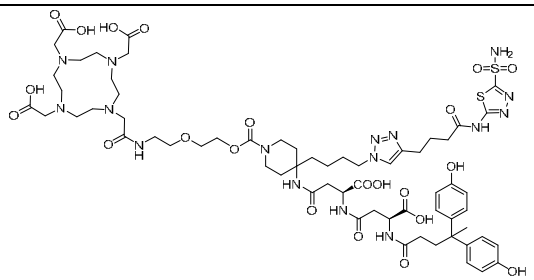
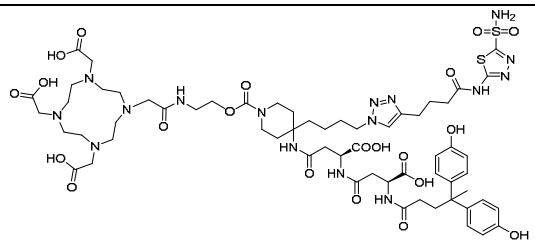
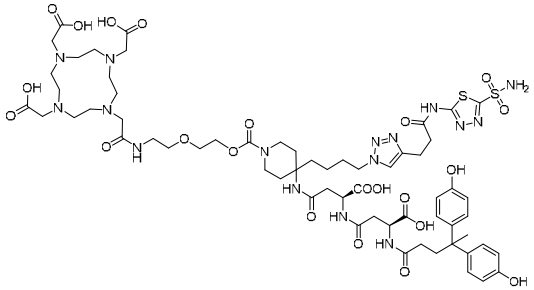
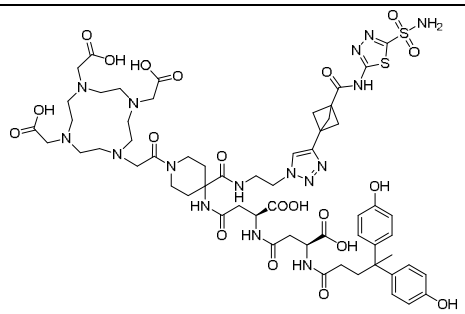
Compuesto	Estructura
112.2	
112.3	
112.4	
112.5	
112.6	

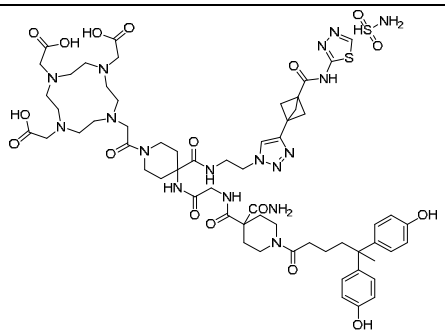
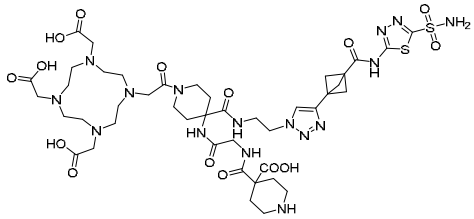
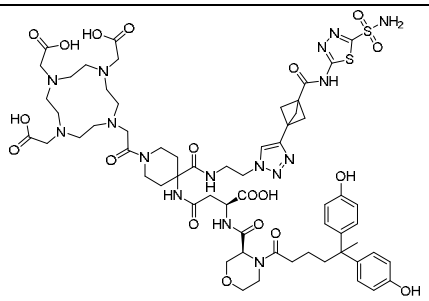
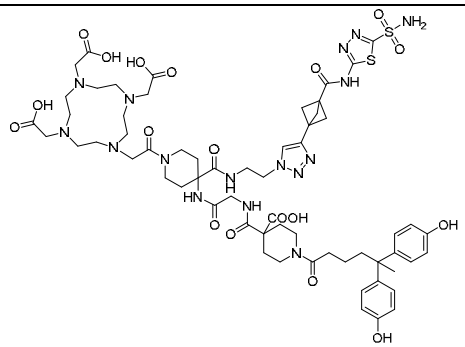
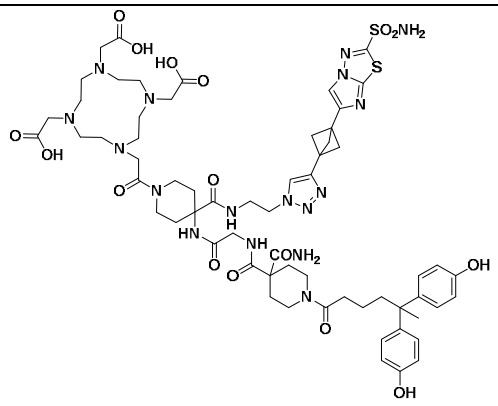
Compuesto	Estructura
112.7	
112.8	
112.9	
112.10	
112.11	

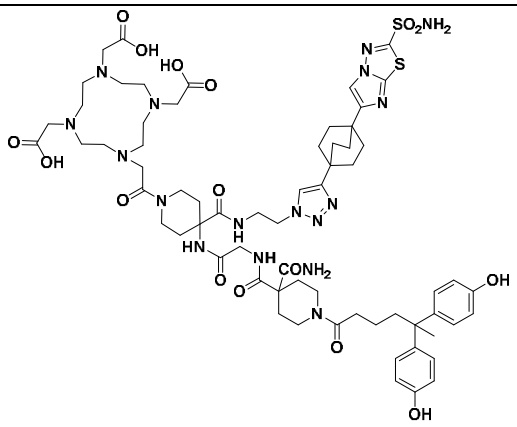
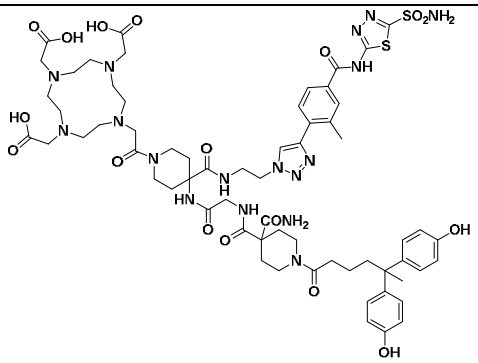
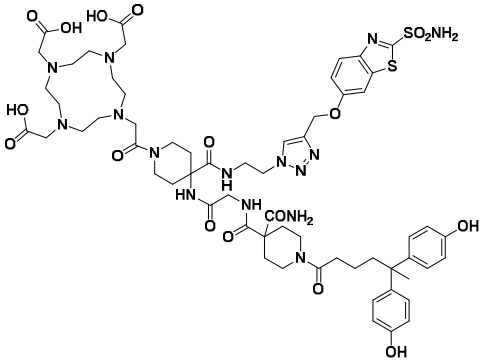
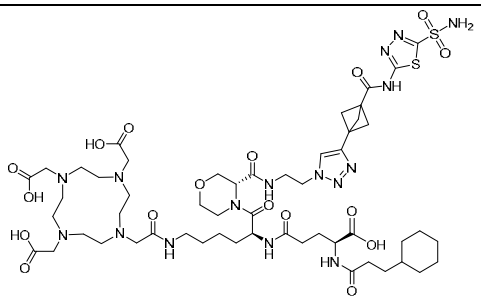
Compuesto	Estructura
112.12	
112.13	
112.14	
112.15	
112.16	

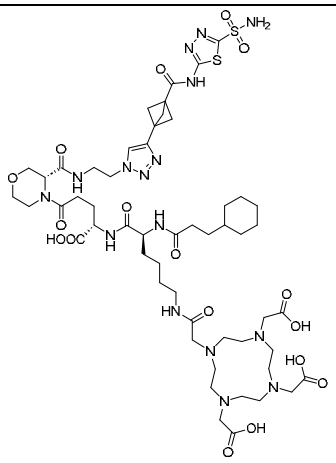
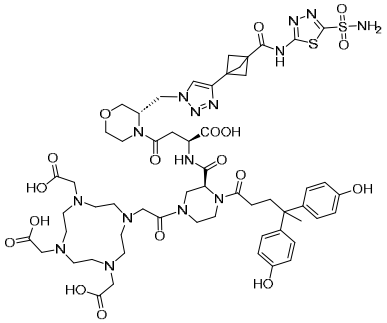
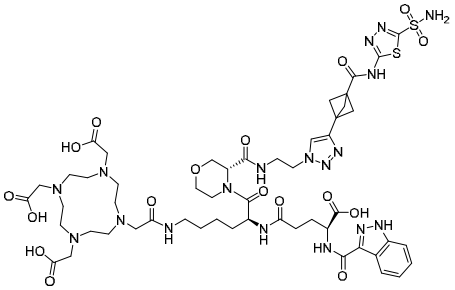
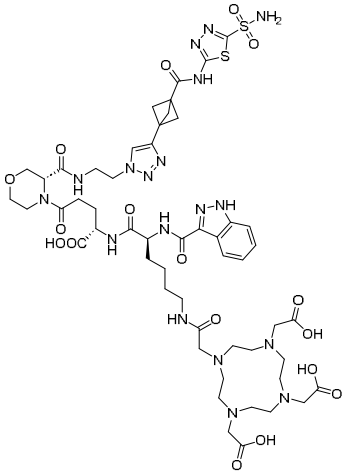
Compuesto	Estructura
112.17	
112.18	
112.19	
113	
114	

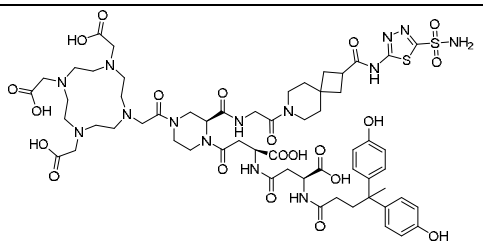
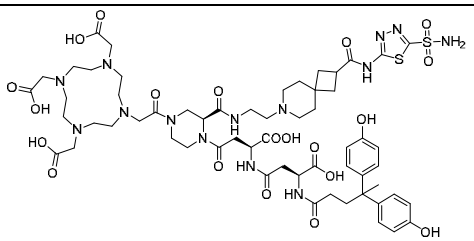
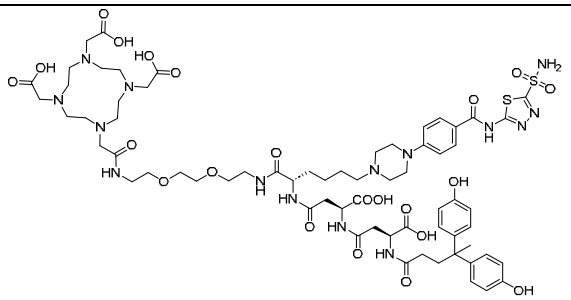
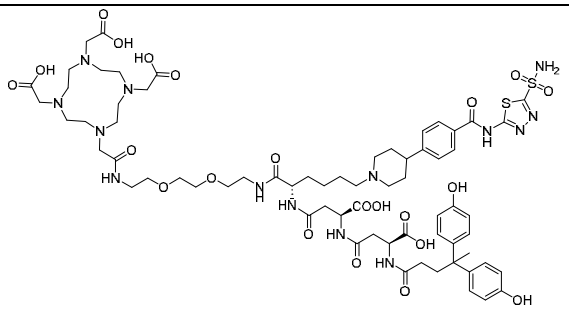
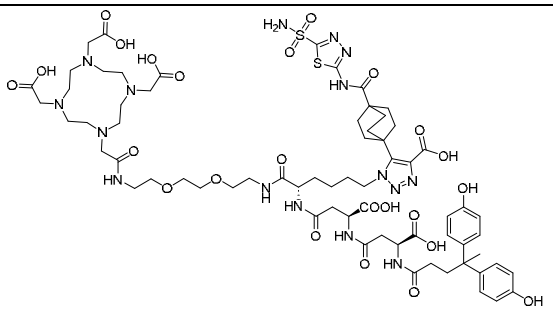
Compuesto	Estructura
114.1	
114.2	
114.3	
115	
116	

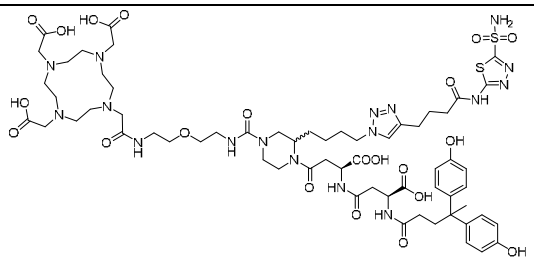
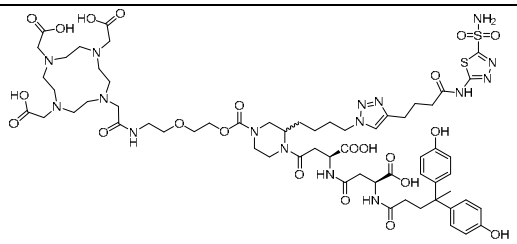
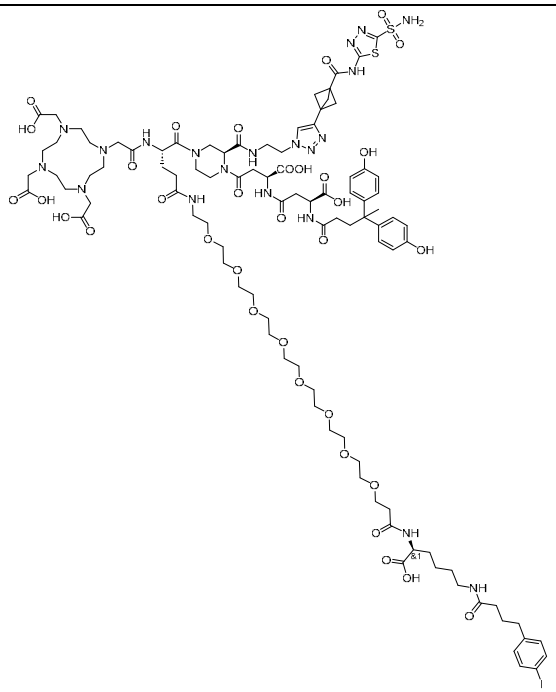
Compuesto	Estructura
116.1	
116.2	
116.3	
116.4	
117	

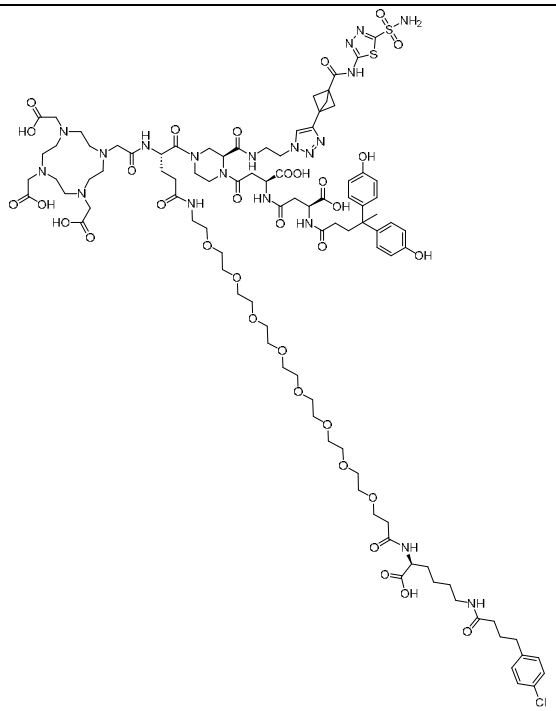
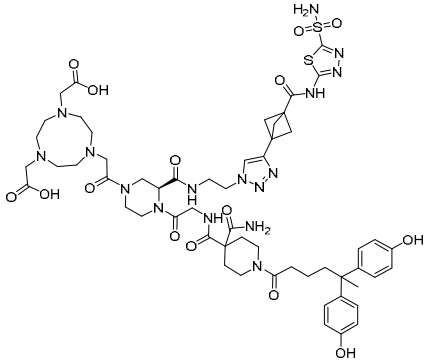
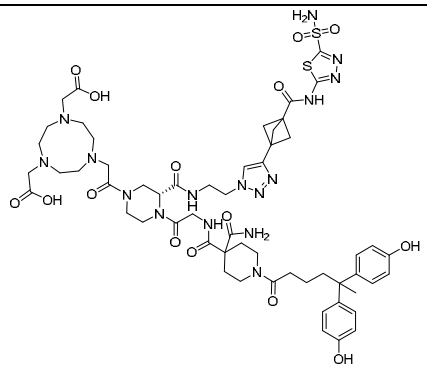
Compuesto	Estructura
117.1	
117.2	
117.3	
117.4	
117.5	

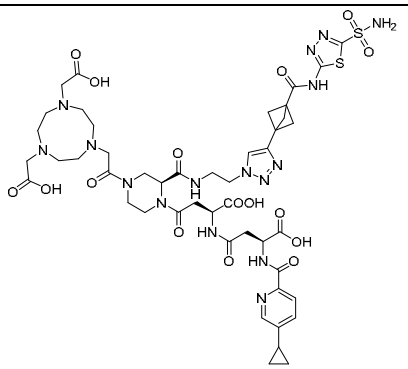
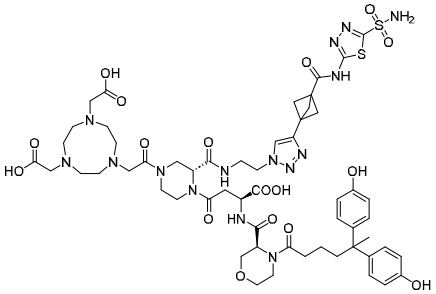
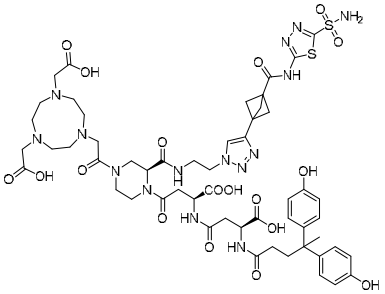
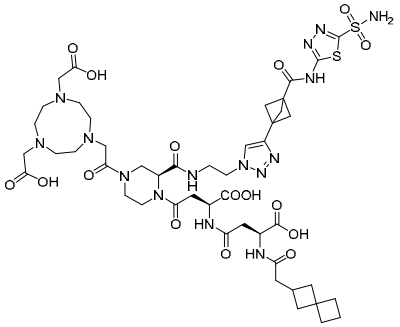
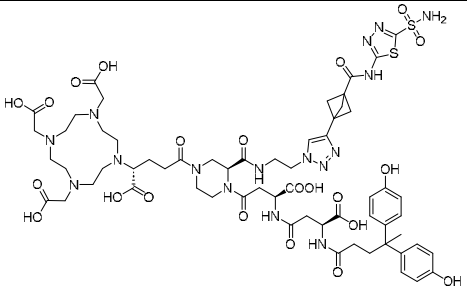
Compuesto	Estructura
117.6	
117.7	
117.8	
118	

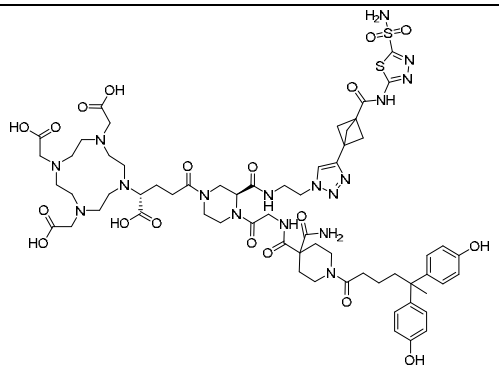
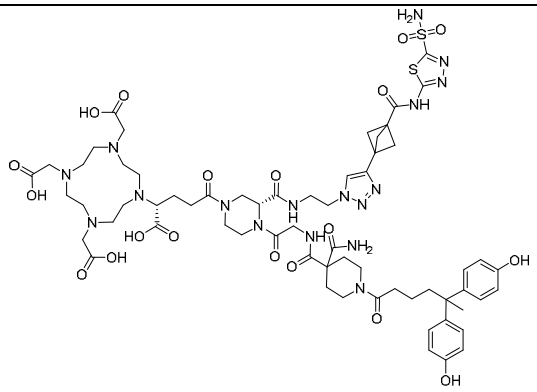
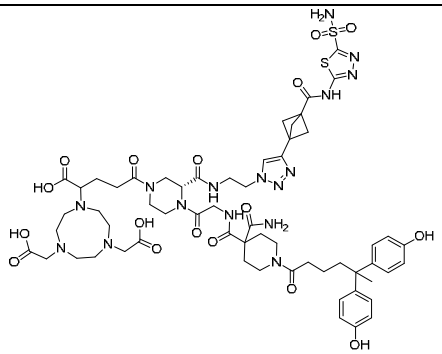
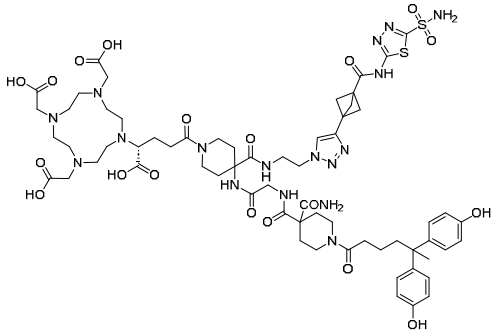
Compuesto	Estructura
118.1	
118.2	
118.3	
118.4	

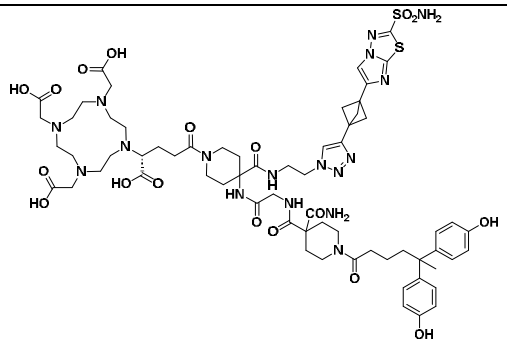
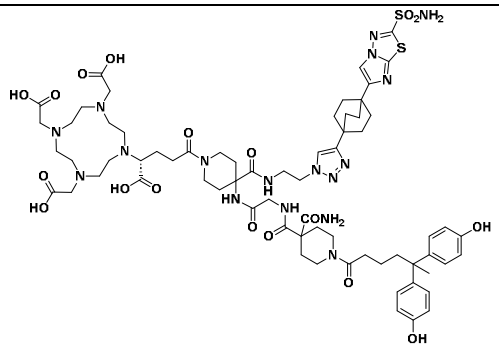
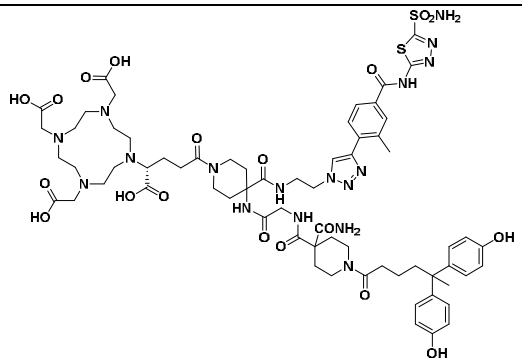
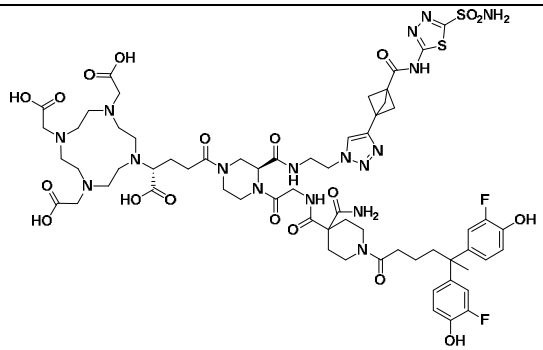
Compuesto	Estructura
119	
120	
121	
121.1	
122	

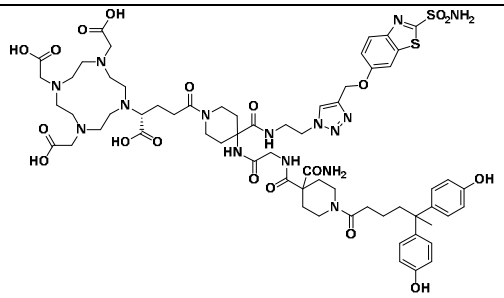
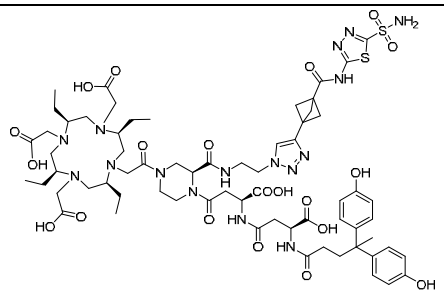
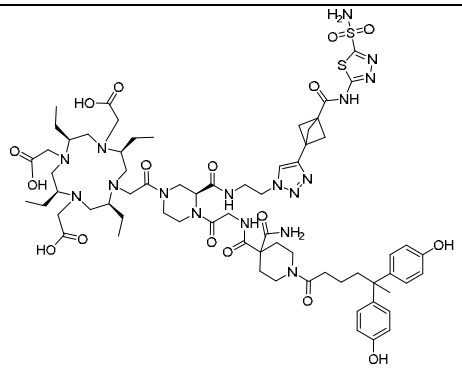
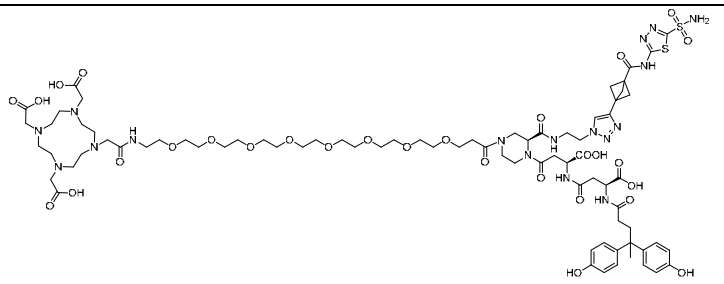
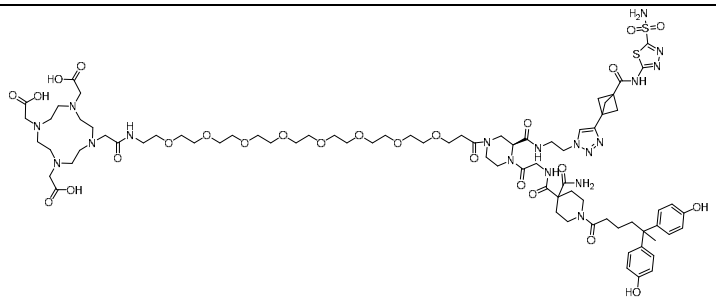
Compuesto	Estructura
123	
124	
125	

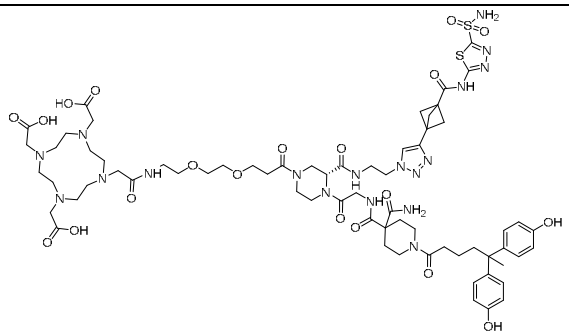
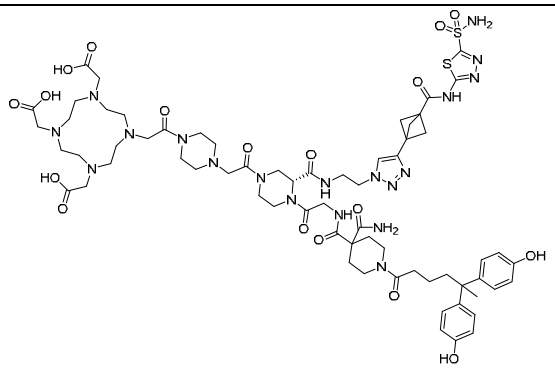
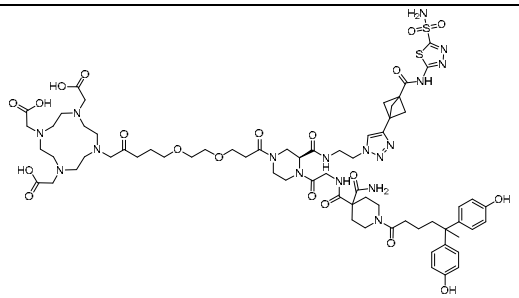
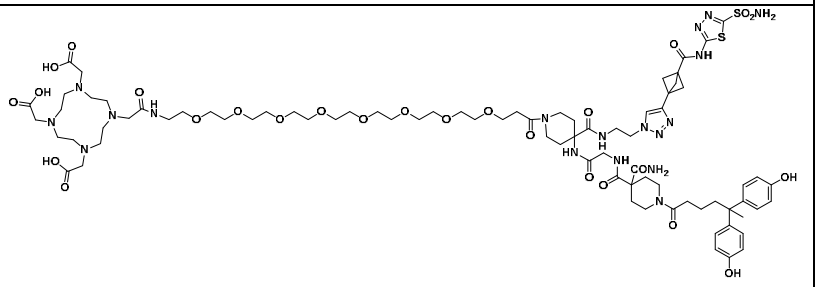
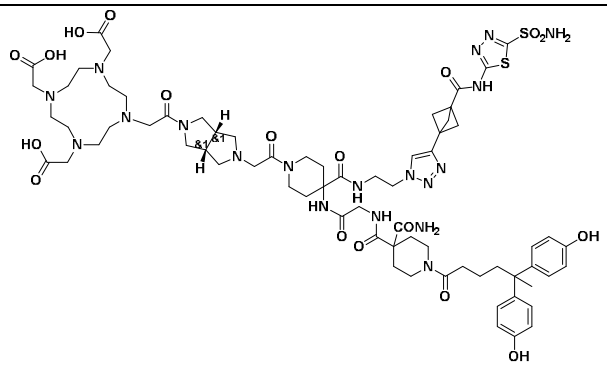
Compuesto	Estructura
125.1	
126	
126.1	

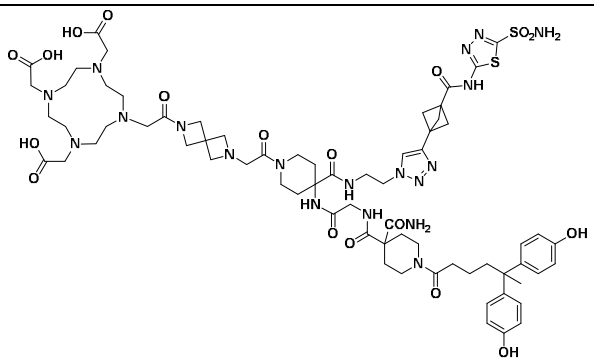
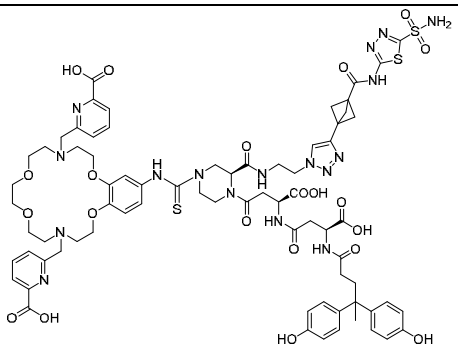
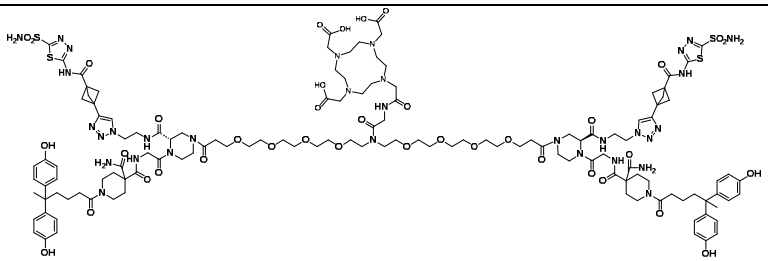
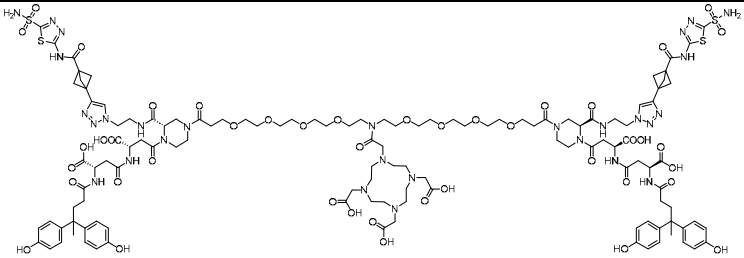
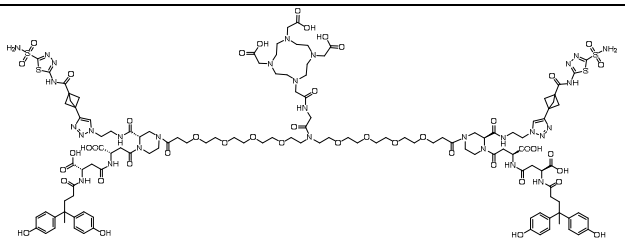
Compuesto	Estructura
126.2	
126.3	
126.4	
126.5	
127	

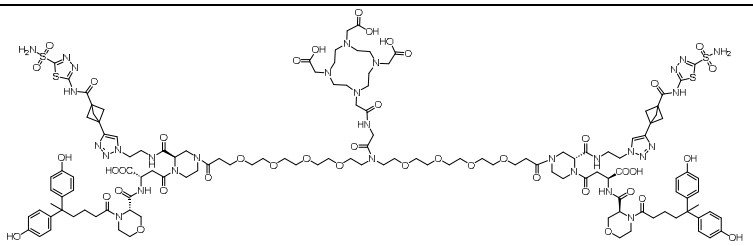
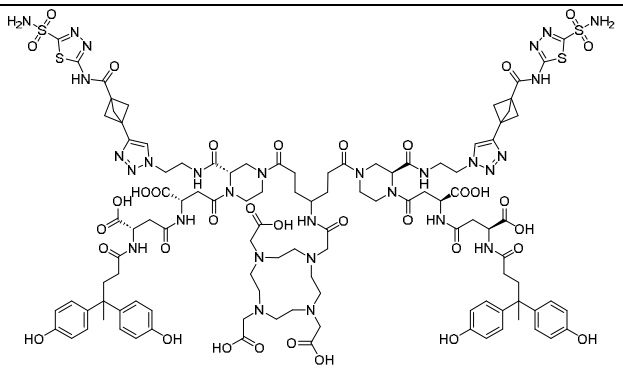
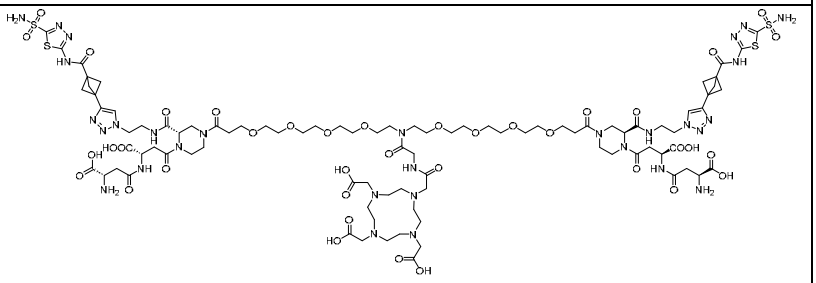
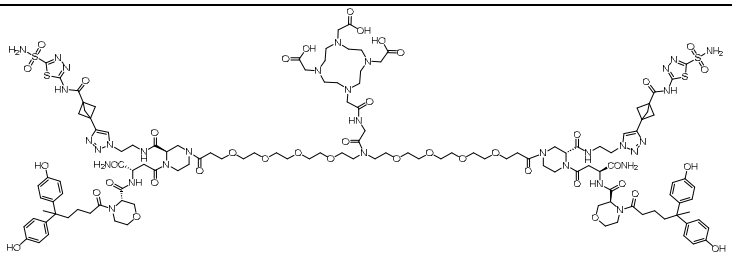
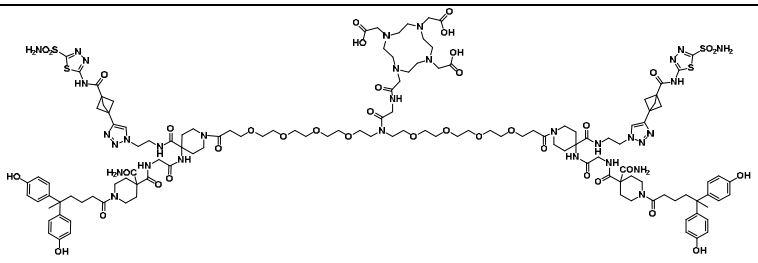
Compuesto	Estructura
127.1	
127.2	
127.3	
127.4	

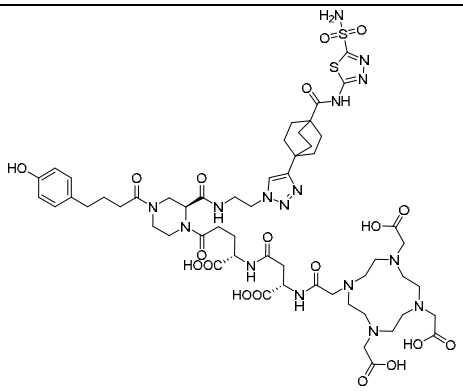
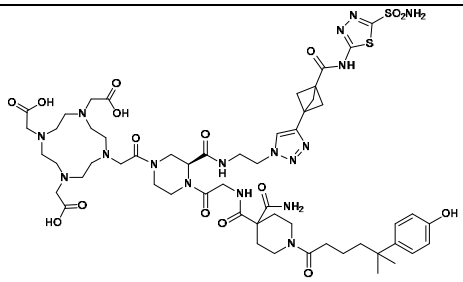
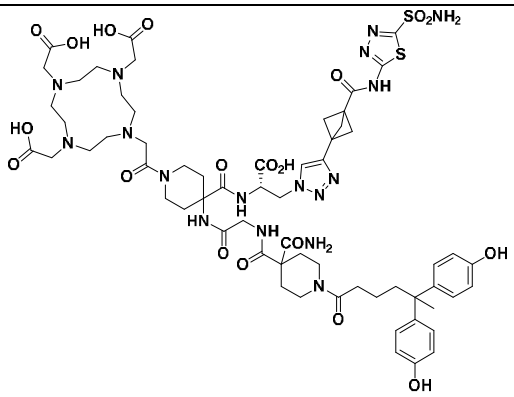
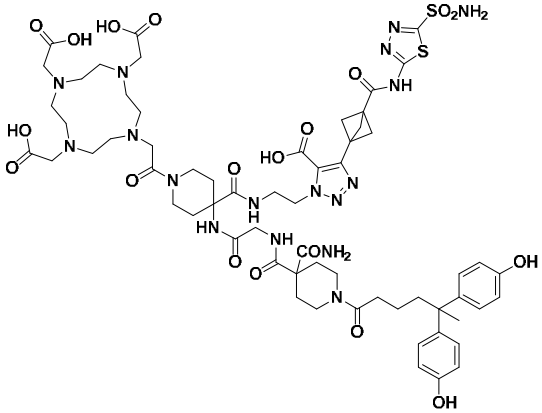
Compuesto	Estructura
127.5	
127.6	
127.7	
127.8	

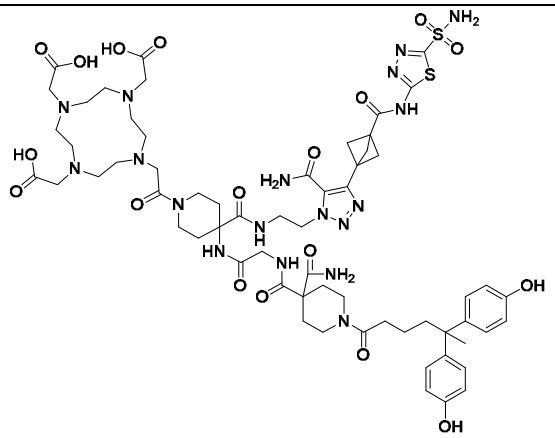
Compuesto	Estructura
127.9	
128	
128.1	
129	
129.1	

Compuesto	Estructura
129.2	
129.3	
129.4	
129.5	
129.6	

Compuesto	Estructura
129.7	
130	
131	
131.1	
131.2	

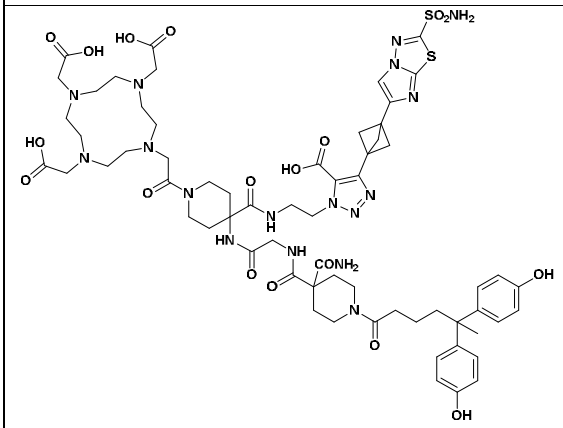
Compuesto	Estructura
131.3	
131.4	
131.5	
131.6	
131.7	

Compuesto	Estructura
132	
133	
134	
135	

Compuesto	Estructura
136	

[00504] En algunas modalidades el conjugado descrito en el presente documento, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, es uno de los compuestos de la Tabla 2.

TABLA 2

Estructuras


Otras formas de compuestos se divulgan en el presente documento

Isómeros/Estereoisómeros

[00505] En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento existen como isómeros geométricos. En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento poseen uno más enlaces dobles. Los compuestos presentados aquí incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E), y zusammen (Z), así como las mezclas correspondientes de los mismos. En algunas situaciones, los compuestos descritos en el presente documento poseen uno centros quirales más y cada centro existe en la configuración R, o configuración S. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas, y epiméricas, así como las mezclas correspondientes de ellas. En modalidades adicionales de los métodos y compuestos aquí proporcionados, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, resultantes de un solo paso

preparativo, combinación, interconversión o son útiles para las aplicaciones descritas en el presente documento. En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como sus estereoisómeros individuales reaccionando una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas modalidades, se prefieren complejos disociables. En algunas modalidades, los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se separan aprovechando estas diferencias. En algunas modalidades, los diastereómeros se separan mediante cromatografía quiral, preferiblemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. En algunas modalidades, el enantiómero ópticamente puro es se recuperó, junto con el agente resolutor, por cualquier medio práctico que no resultara en racemización.

Compuestos enriquecidos isotópicamente

[00506] A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en el presente documento pueden exhibir su abundancia isotópica natural, o uno más de los átomos puede estar enriquecido artificialmente en un isótopo particular con el mismo número atómico, pero con una masa atómica o número en masas diferente del número de masa o atómico predominantemente presente en la naturaleza. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente descripción sean radiactivos o no, están incluidas dentro del alcance de la presente descripción. Por ejemplo, el hidrógeno tiene tres isótopos que se encuentran de forma natural, denominados ^{1}H (protio), ^{2}H (deuterio) y ^{3}H (tritio). El protio es el isótopo más abundante del hidrógeno en la naturaleza. El enriquecimiento para el deuterio puede aportar algunas ventajas terapéuticas, como un aumento de la vida media in vivo y/o exposición; o puede proporcionar un compuesto útil para investigar las rutas in vivo de eliminación de fármacos y metabolismo.

[00507] Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar enriquecidos artificialmente en uno otros isótopos particulares. En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar enriquecidos artificialmente en uno u otros isótopos que no se encuentran predominantemente en la naturaleza. En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento pueden enriquecerse artificialmente en uno más isótopos seleccionados de deuterio (^{2}H), tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento están enriquecidos artificialmente en uno más isótopos seleccionados entre ^{2}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}C, ^{12}N, ^{13}N, ^{15}N, ^{16}N, ^{16}O, ^{17}O, ^{14}F, ^{15}F, ^{16}F, ^{17}F, ^{18}F, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{35}Cl, ^{37}Cl, ^{79}Br, ^{81}Br, ^{131}I, y ^{125}I**.** En algunas modalidades, la abundancia de los isótopos enriquecidos es independientemente al menos 1 %, al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, o 100 % por molar.

[00508] En algunas modalidades, el compuesto está deuterado al menos en una posición. En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento tienen algunos de todos los átomos de ^{1}H reemplazados por átomos de ^{2}H.

[00509] Los métodos de síntesis para compuestos que contienen deuterio conocidos en la técnica e incluyen, solo como ejemplo no limitante, el procedimiento descrito en las patentes estadounidenses Nos. 5,846,514 y 6,334,997, y los siguientes métodos sintéticos. Por ejemplo, los compuestos sustituidos por deuterio pueden sintetizarse usando varios métodos, como los descritos en: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled El compuestos for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled El compuestos via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; y Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

[00510] Los materiales de partida deuterados están fácilmente disponibles y se someten a los métodos sintéticos descritos en este documento para facilitar la síntesis de compuestos que contienen deuterio. Grandes cantidades de reactivos que contienen deuterio y bloques constructores están disponibles comercialmente a través de proveedores químicos, como Aldrich Chemical Co.

Sales farmacéuticamente aceptables

[00511] En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento existen como sus sales farmacéuticas aceptables. En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de tales sales farmacéuticas aceptables. En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de sales farmacéuticas aceptables como composición farmacéutica.

[00512] En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento poseen grupos ácidos o y reaccionan con cualquiera de varias bases orgánicas inorgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, estas sales se preparan *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos descritos en el presente documento o estereoisómeros de los mismos, o reaccionando por separado un compuesto purificado en su forma libre con un ácido base adecuado, y aislando la sal así formada.

[00513] Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas preparadas por reacción de los compuestos descritos en el presente documento con un mineral, ácido orgánico base inorgánica, tales sales como acetato, acrilato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, butin-1,4-dioato, alcanforato, canforsulfonato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cloruro, citrato, ciclopentanopropionato, decanoato, digluconato, dihidrogenfosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerfosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexanoato, hexacina-1,6-dioato, hidroxibenzoato, γ-hidroxibutirato, clorhidrato, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanolofono, yoduro, isobutirato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, metafosfato de mandelato, metanosulfonato, metoxibenzoato, metilbenzoato, monohidrofosfato, 1-naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-feniloropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, pirosulfato, pirofosfato, propiolato,

ftalato, fenilacetato, fenilbutirato, propanosulfonato, salicilato, succinato, sulfato, sulfito, succinato, suberato, sebacato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato, y xilenesulfonato.

[00514] Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse como sales farmacéuticas aceptables formadas por la reacción de la forma base libre del compuesto con un ácido inorgánico orgánico farmacéutico aceptable, incluyendo, pero no limitado a, ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, y similares; y ácidos orgánicos como el ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido malónico, ácido malónico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido triflúoracético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido arilosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxiloico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenebis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilopropiónico, ácido trimetilacético, ácido bulicacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico. En algunas modalidades, otros ácidos, como el oxálico, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, se emplean en la preparación de sales útiles como intermediarios para obtener los compuestos descritos en el presente documento o estereoisómeros de sus sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables.

[00515] En algunas modalidades, aquellos compuestos descritos en el presente documento que comprenden un grupo ácido libre reaccionan con una base adecuada, como el hidróxido, carbonato, bicarbonato, sulfato, de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria, terciaria o cuaternaria farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas incluyen las sales alcalinas o alcalinotérreas, como de litio, sodio, potasio, calcio, y magnesio, y sales de aluminio y similares. Ejemplos ilustrativos de bases incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio, $N^+(\text{alquilo}C_{1\text{-}4})_4$, y similares.

[00516] Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición base incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. Debe entenderse que los compuestos descritos en el presente documento también incluyen la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno que contengan. En algunas modalidades, se obtienen productos solubles en agua o aceite o dispersables por esta cuaternización.

Tautómeros

[00517] En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todos los posibles tautómeros en las Fórmulas descritas en el presente documento. Los tautómeros son compuestos que son intercambiables mediante la migración de un átomo de hidrógeno, acompañada de un cambio de enlace doble adyacente y de enlace sencillo. En los arreglos de enlace donde la tautomerización es posible, existe un equilibrio químico de los tautómeros. Se contemplan todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento. La

proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo temperatura, disolvente y pH.

Conjugados radiofarmacéuticos

[00518] Se describen en la presente los conjugados radiofarmacéuticos que comprenden un conjugado descrito en el presente documento unido a un radionúclido. Generalmente, el tipo de radionúclido utilizado en un radiofármaco terapéutico puede adaptarse al tipo específico de cáncer, al tipo de fracción dirigida (por ejemplo, péptido de unión), etc. Los radionúclidos que sufren decaimiento α producen partículas compuestas por dos neutrones y dos protones, radionúclidos y que experimentan decaimiento β emiten electrones energéticos desde sus núcleos. Algunos radionúclidos también pueden sufrir captura de electrones y emitir electrones Auger. En algunas modalidades, el conjugado está compuesto por un radionúclido alfa emisor de partículas. La radiación alfa puede causar rupturas directas e irreparables de doble cadena en el ADN en comparación con la radiación gamma y beta, que pueden causar rupturas de cadena simple mediante daño indirecto en el ADN. El rango de estas partículas en el tejido y la vida media del radionúclido también puede considerarse al diseñar el conjugado radiofarmacéutico. La Tabla 3 a continuación ilustra algunas propiedades de los radionúclidos ejemplares.

Tabla 3. Radionúclidos ejemplares

Radionúclido	**Emisión/Decaimiento**	**Aplicación ejemplar--Terapéutica (Tx) o Diagnóstico (Dx)**	**Métodos ejemplares para unir el radionúclido a un conjugado radiofarmacéutico (por ejemplo, mediante un quelante o unido al conjugado mediante un enlace covalente)**
AC-225	Alfa	Tx	Quelante
AS-70	Positrón	Dx	Covalente
AS-71	Positrón	Dx	Covalente
AS-72	Positrón	Dx	Covalente
AS-73	Captura de electrones	Dx	Covalente
AS-74	Positrón	Dx	Covalente
AS-76	Beta	Tx	Covalente
AS-77	Beta	Tx	Covalente
AT-211	Alfa	Tx	Covalente
Bi-209	Alfa	Tx	Quelante
Bi-212	Alfa	Tx	Quelante
Bi-213	Alfa	Tx	Quelante
BR-76	Positrón	Dx	Covalente
CE-134	Captura de electrones	Dx	Quelante
Cu-61	Positrón	Dx	Quelante
Cu-62	Positrón	Dx	Quelante
Cu-64	Positrón	Dx	Quelante
Cu-67	Beta	Tx	Quelante
FR-223	Alfa	Tx	Quelante
Ga-68	Positrón	Dx	Quelante
GD-148	Alfa	Tx	Quelante
Ho-166	Beta/gamma	Tx/Dx	Quelante
I-123	Captura de electrones	Dx	Covalente
I-124	Positrón	Dx	Covalente

Radionúclido	Emisión/Decaimiento	Aplicación ejemplar--Terapéutica (Tx) o Diagnóstico (Dx)	Métodos ejemplares para unir el radionúclido a un conjugado radiofarmacéutico (por ejemplo, mediante un quelante o unido al conjugado mediante un enlace covalente)
I-125	Captura de electrones	Dx	Covalente
I-131	Beta	Tx	Covalente
In-111	Beta/Captura de electrones	Tx/Dx	Quelante
Lu-177	Beta	Tx	Quelante
PB-212	Alfa	Tx	Quelante
PM-153	Beta	Tx	Quelante
Po-213	Alfa	Tx	Quelante
Ra-223	Alfa	Tx	Quelante
Ra-224	Alfa	Tx	Quelante
Rh-105	Beta	Tx	Quelante
Sm-153	Beta	Tx	Quelante
TB-149	Alfa	Tx	Quelante
TB-152	Positrón	Dx	Quelante
TB-161	Beta	Tx/Dx	Quelante
TC-99M	Transición gamma/isomérica	Dx	Quelante
Th-227	Alfa	Tx	Quelante
Th-229	Alfa	Tx	Quelante
TM-167	Beta/Captura de electrones	Tx	Quelante
Y-90	Beta	Tx	Quelante
Yb-175	Beta	Tx	Quelante
ZR-89	Positrón	Dx	Quelante

[00519] En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico descrito en el presente documento comprende un radionúclido seleccionado de la Tabla 3. En algunas modalidades, se divulgan en el presente documento conjugados que comprenden un compuesto de la Tabla 1, o una sal o estereoisómero del mismo, complejos con un radionúclido seleccionado de la Tabla 3. En algunas modalidades, se divulgan en el presente documento las composiciones que comprenden un compuesto de la Tabla 1, o una sal o estereoisómero de la misma, complejo con un radionúclido seleccionado de la Tabla 3. En algunas modalidades, se divulgan en el presente documento los conjugados que comprenden un compuesto de la Tabla 2, o una sal o estereoisómero del mismo, complejo con un radionúclido seleccionado de la Tabla 3. En algunas modalidades, se divulgan en el presente documento las composiciones que comprenden un compuesto de la Tabla 2, o un estereoisómero del mismo, complejo con un radionúclido seleccionado de la Tabla 3.

[00520] En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico descrito en el presente documento comprende uno otros radionúclidos independientes. En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico está compuesto por dos radionúclidos. En algunas modalidades, cada uno de los radionúclidos está unido al quelante de metales del conjugado radiofarmacéutico. En algunas modalidades, dos radionúclidos del conjugado radiofarmacéutico están unidos al mismo quelante de

metales. En algunas modalidades, dos radionúclidos del conjugado radiofarmacéutico están unidos a dos quelantes de metales independientes. En algunas modalidades, cada uno de los radionúclidos es un radionúclido emisor de partículas alfa.

[00521] En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico descrito en el presente documento comprende un radionúclido emisor de partículas alfa. En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico consiste en un radionúclido emisor de partículas alfa unido al quelante de metales. En algunas modalidades, el radionúclido emisor de partículas alfa es actinio-225 (^{225}Ac), radio-223 (^{223}Ra), radio-224 (^{224}Ra), bismuto-209 (^{209}Bi), bismuto-213 (^{213}Bi), gadolinio-148 (^{148}Gd), terbio-149 (^{149}Tb), polonio-213 (^{213}Po), francio-223 (^{223}Fr), torio-227 (^{227}Th), torio-229 (^{229}Th), o plomo-212 (^{212}Pb). En algunas modalidades, el radionúclido emisor de partículas alfa se selecciona entre ^{225}Ac, ^{223}Ra, ^{209}Bi, ^{213}Bi, ^{148}Gd, ^{149}Tb, ^{213}Po, ^{223}Fr, ^{227}Th, ^{229}Th y ^{212}Pb. En algunas modalidades, el radionúclido emisor de partículas alfa es ^{225}Ac. En algunas modalidades, el radionúclido emisor de partículas alfa es ^{213}Bi. En algunas modalidades, el radionúclido emisor de partículas alfa es ^{212}Bi. En algunas modalidades, el radionúclido emisor de partículas alfa es ^{212}Pb. En algunas modalidades, el radionúclido emisor de partículas alfa es ^{224}Ra. En algunas modalidades, el radionúclido emisor de partículas alfa es ^{223}Ra. En algunas modalidades, el radionúclido emisor de partículas alfa es ^{227}Th. En algunas modalidades, el radionúclido emisor de partículas alfa es ^{149}Tb.

[00522] En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico descrito en el presente documento comprende un radionúclido seleccionado entre ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{109}Pd, ^{111}Ag, ^{134}Ce, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{99m}Tc, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{111}In, ^{90}Y, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{197}Au, ^{198}Au, ^{199}Au, ^{105}Rh, ^{165}Ho, ^{161}Tb, ^{149}Pm, ^{153}Pm, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{213}Po, ^{212}Pb, ^{209}Bi, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{225}Ac, ^{117m}Sn, ^{67}Ga, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{167}Tm, ^{175}Yb, ^{223}Ra, ^{223}Fr, ^{227}Th, ^{229}Th, ^{201}Tl, ^{148}Gd, ^{160}Gd, ^{148}Nd, ^{89}Sr, y ^{89}Zr. En algunas modalidades, el radionúclido se selecciona entre ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{99m}Tc, ^{105}Rh, ^{111}In, ^{134}Ce, ^{148}Gd, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{153}Pm, ^{167}Tm, ^{175}Yb, ^{177}Lu, ^{209}Bi, ^{212}Pb, ^{213}Po, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{223}Fr, ^{227}Th, ^{225}Ac, y ^{229}Th. En algunas modalidades, el radionúclido es ^{225}Ac. En algunas modalidades, el radionúclido es un hijo de decaimiento de ^{225}Ac como ^{221}Fr, ^{217}At, ^{213}Bi, ^{213}Po, ^{209}Tl, ^{209}Pb, o ^{209}Bi. En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico comprende dos radionúclidos de ^{225}Ac. En algunas modalidades, el radionúclido es ^{177}Lu. En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico comprende dos radionúclidos de ^{177}Lu. En algunas modalidades, el radionúclido es sin portador añadido (es decir, sin portador añadido n.c.a.) ^{177}Lu. En algunas modalidades, el radionúclido es sin portadora añadida (es decir, sin portadora añadida o n.c.a.) ^{225}Ac. En algunas modalidades, el radionúclido es ^{177}Lu libre de contaminantes radiactivos de larga duración y subproductos. En algunas modalidades, el radionúclido es un radionúclido no añadido por portadores. En algunas modalidades, el radionúclido es un pseudo-radiometal. En algunas modalidades, el pseudo-radiometal es complejo de aluminio-[^{18}F]fluoruro ([^{18}F]AlF).

[00523] En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico descrito en el presente documento comprende un radionúclido emisor de partículas beta. En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico comprende un radionúclido emisor de partículas beta unido al quelante de metales. En algunas modalidades, el radionúclido emisor de partículas beta es cobre-67, rodio-105, itterbio-175, tulio-

167, prometio-153, itrio-90, samario-153, o lutecio-177. En algunas modalidades, la partícula beta que emite radionúclido es cobre-67, itrio-90, samario-153, o lutecio-177. En algunas modalidades, la partícula beta que emite radionúclido es lutecio-177.

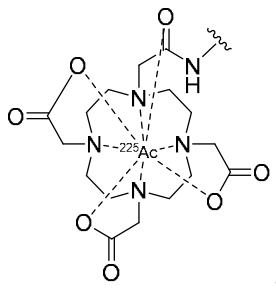
[00524] En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico descrito en el presente documento comprende un radionúclido emisor de partículas gamma. En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico consiste en un radionúclido emisor de partículas gamma unido al quelante de metales. En algunas modalidades, el radionúclido emisor de partículas gamma es indio-111 o tin-117m.

[00525] En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico descrito en el presente documento comprende un radionúclido emisor de partículas de positrones. En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico comprende un radionúclido emisor de partículas de positrón unido al quelante de metales. En algunas modalidades, el radionúclido emisor de positrones es galio-68, cobre-61, cobre-62, cobre-64, circonio-89, o terbio-152. En algunas modalidades, el radionúclido es circonio-89. En algunas modalidades, el radionúclido es galio-68.

[00526] En algunas modalidades, un conjugado descrito en el presente documento comprende un radionúclido adecuado para fines de imagen o diagnóstico. En algunas modalidades, el radionúclido adecuado para la imagen se selecciona entre ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{89}Zr, ^{134}Ce, ^{152}Tb, ^{68}Ga, ^{111}In, y ^{99m}Tc. En algunas modalidades, el radionúclido es adecuado para la imagen PET. En algunas modalidades, el radionúclido adecuado para la PET se selecciona entre ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{89}Zr, ^{134}Ce, ^{152}Tb, y ^{68}Ga. En algunas modalidades, el radionúclido es adecuado para la imagen SPECT. En algunas modalidades, el radionúclido adecuado para la imagen SPECT se selecciona de ^{111}In y ^{99m}Tc.

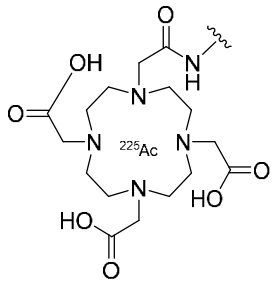
[00527] En algunas modalidades, los conjugados radiofarmacéuticos descritos en este documento no contienen ningún radionúclido caliente, es decir, incluyen un conjugado en frío. Por ejemplo, en algunos casos, un radionúclido puede ser reemplazado por un sustituto (por ejemplo, ^{225}Ac reemplazado por lantano) para pruebas y propósitos experimentales. En algunas modalidades, el lutecio caliente (Lu-177) es reemplazado con un lutecio frío (Lu-175).

[00528] Un quelante de metales como DOTA puede interactuar con un radionúclido (por ejemplo, ^{177}Lu o ^{225}Ac) mediante uno o más grupos y/o átomos funcionales. Por ejemplo, el quelante de metales puede interactuar con un radionúclido a través de un átomo de nitrógeno y/o oxígeno. Como otro ejemplo, el quelante de metales puede interactuar con un radionúclido a través de grupos carbono, ácido carboxílico, amino, y/o amida del quelante de metales. En algunas modalidades, la interacción del quelante de metales y un radionúclido de los conjugados descritos en el presente documento puede ilustrarse como

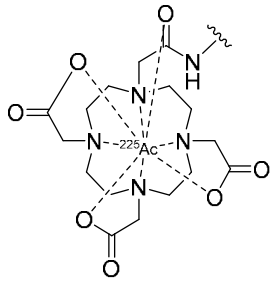


. En algunas modalidades, la interacción del quelante de metales y un

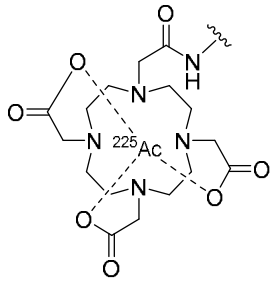
radionúclido de los conjugados descritos en el presente documento puede ilustrarse como



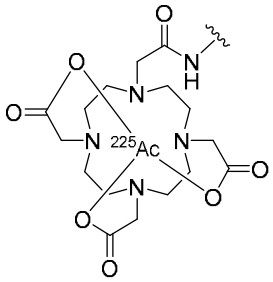
. En algunas modalidades, la interacción del quelante de metales y un radionúclido de los conjugados descritos en el presente documento puede ilustrarse como



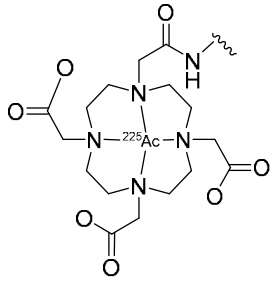
. En algunas modalidades, la interacción del quelante de metales y un radionúclido de los conjugados descritos en el presente documento puede ilustrarse como



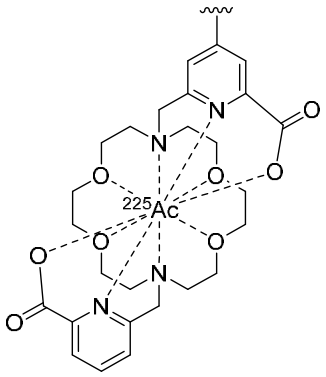
o



. En algunas modalidades, la interacción del quelante de metales y un radionúclido de los conjugados descritos en el presente documento se ilustra como



. En algunas modalidades, la interacción del quelante de metales y un radionúclido de los conjugados descritos en el presente documento se ilustra como



. En algunas modalidades, el radionúclido existe en un estado de oxidación positivo, por ejemplo, $^{225}Ac^{3+}$, $^{177}Lu^{3+}$. En algunas modalidades, por ejemplo, en ciertas condiciones acuosas, el radionúclido existe en forma de sal, por ejemplo, como $^{225}Ac^{3+}$, $^{177}Lu^{3+}$. En algunas modalidades, por ejemplo, en ciertas condiciones acuosas ácidas, el radionúclido existe en forma de sal, por ejemplo, como $^{225}Ac^{3+}$, $^{177}Lu^{3+}$. En algunas modalidades, el conjugado es en forma de sal. En algunas modalidades, uno más de los grupos ácido carboxílico del conjugado puede existir como aniones carboxilato. En algunas modalidades, uno más de los aniones carboxilato del conjugado pueden coordinarse con el radionúclido. Una persona con habilidad ordinaria apreciaría que la disociación de un ácido dependa del valor de pH del entorno y de su valor de pK. En consecuencia, en algunas modalidades, el conjugado descrito en el presente documento puede existir en una forma completamente ionizada, parcialmente ionizada, o no ionizada.

[00529] En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico se selecciona de un conjugado que se encuentra en las tablas 4a o 4b.

TABLA 4a
Conjugado radiofarmacéutico

Compuesto	**Radionúclido**
100	AC-225
100.1	AC-225
100.2	AC-225
100.3	AC-225
100.4	AC-225
100.5	AC-225
100.6	AC-225
100.7	AC-225
100.8	AC-225
100.9	AC-225
100.10	AC-225
100.11	AC-225
100.12	AC-225
100.13	AC-225
100.14	AC-225
100.15	AC-225
100.16	AC-225
100.17	AC-225
100.18	AC-225
100.19	AC-225
101	AC-225

TABLA 4b
Conjugado radiofarmacéutico

Compuesto	**Radionúclido**
100	Lu-177
100.1	Lu-177
100.2	Lu-177
100.3	Lu-177
100.4	Lu-177
100.5	Lu-177
100.6	Lu-177
100.7	Lu-177
100.8	Lu-177
100.9	Lu-177
100.10	Lu-177
100.11	Lu-177
100.12	Lu-177
100.13	Lu-177
100.14	Lu-177
100.15	Lu-177
100.16	Lu-177
100.17	Lu-177
100.18	Lu-177
100.19	Lu-177
101	Lu-177

TABLA 4a Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
101.1	AC-225
101.2	AC-225
102	AC-225
102.1	AC-225
102.2	AC-225
102.3	AC-225
102.4	AC-225
102.5	AC-225
102.6	AC-225
102.7	AC-225
102.8	AC-225
103	AC-225
103.1	AC-225
103.2	AC-225
103.3	AC-225
103.4	AC-225
104	AC-225
104.1	AC-225
104.2	AC-225
106	AC-225
107	AC-225
107.1	AC-225
107.2	AC-225
107.3	AC-225
107.4	AC-225
107.5	AC-225
107.6	AC-225
107.7	AC-225
107.8	AC-225
107.9	AC-225
107.10	AC-225
107.11	AC-225
107.12	AC-225
107.13	AC-225
107.14	AC-225
107.15	AC-225
107.16	AC-225
107.17	AC-225
107.18	AC-225
107.19	AC-225
107.20	AC-225
107.21	AC-225
107.22	AC-225
107.23	AC-225
107.24	AC-225
107.25	AC-225
107.26	AC-225
107.27	AC-225
107.28	AC-225
107.29	AC-225
107.30	AC-225

TABLA 4b Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
101.1	Lu-177
101.2	Lu-177
102	Lu-177
102.1	Lu-177
102.2	Lu-177
102.3	Lu-177
102.4	Lu-177
102.5	Lu-177
102.6	Lu-177
102.7	Lu-177
102.8	Lu-177
103	Lu-177
103.1	Lu-177
103.2	Lu-177
103.3	Lu-177
103.4	Lu-177
104	Lu-177
104.1	Lu-177
104.2	Lu-177
106	Lu-177
107	Lu-177
107.1	Lu-177
107.2	Lu-177
107.3	Lu-177
107.4	Lu-177
107.5	Lu-177
107.6	Lu-177
107.7	Lu-177
107.8	Lu-177
107.9	Lu-177
107.10	Lu-177
107.11	Lu-177
107.12	Lu-177
107.13	Lu-177
107.14	Lu-177
107.15	Lu-177
107.16	Lu-177
107.17	Lu-177
107.18	Lu-177
107.19	Lu-177
107.20	Lu-177
107.21	Lu-177
107.22	Lu-177
107.23	Lu-177
107.24	Lu-177
107.25	Lu-177
107.26	Lu-177
107.27	Lu-177
107.28	Lu-177
107.29	Lu-177
107.30	Lu-177

TABLA 4a Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
107.31	AC-225
107.32	AC-225
107.33	AC-225
107.34	AC-225
107.35	AC-225
107.36	AC-225
107.37	AC-225
107.38	AC-225
107.39	AC-225
107.40	AC-225
107.41	AC-225
107.42	AC-225
107.43	AC-225
107.44	AC-225
107.45	AC-225
107.46	AC-225
107.47	AC-225
107.48	AC-225
107.49	AC-225
107.50	AC-225
107.51	AC-225
107.52	AC-225
107.53	AC-225
107.54	AC-225
107.55	AC-225
107.56	AC-225
107.57	AC-225
107.58	AC-225
107.59	AC-225
107.60	AC-225
107.61	AC-225
108	AC-225
108.1	AC-225
108.2	AC-225
108.3	AC-225
108.4	AC-225
108.5	AC-225
109	AC-225
109.1	AC-225
109.2	AC-225
109.3	AC-225
109.4	AC-225
109.5	AC-225
109.6	AC-225
109.7	AC-225
109.8	AC-225
109.9	AC-225
109.10	AC-225
109.11	AC-225
109.12	AC-225
109.13	AC-225

TABLA 4b Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
107.31	Lu-177
107.32	Lu-177
107.33	Lu-177
107.34	Lu-177
107.35	Lu-177
107.36	Lu-177
107.37	Lu-177
107.38	Lu-177
107.39	Lu-177
107.40	Lu-177
107.41	Lu-177
107.42	Lu-177
107.43	Lu-177
107.44	Lu-177
107.45	Lu-177
107.46	Lu-177
107.47	Lu-177
107.48	Lu-177
107.49	Lu-177
107.50	Lu-177
107.51	Lu-177
107.52	Lu-177
107.53	Lu-177
107.54	Lu-177
107.55	Lu-177
107.56	Lu-177
107.57	Lu-177
107.58	Lu-177
107.59	Lu-177
107.60	Lu-177
107.61	Lu-177
108	Lu-177
108.1	Lu-177
108.2	Lu-177
108.3	Lu-177
108.4	Lu-177
108.5	Lu-177
109	Lu-177
109.1	Lu-177
109.2	Lu-177
109.3	Lu-177
109.4	Lu-177
109.5	Lu-177
109.6	Lu-177
109.7	Lu-177
109.8	Lu-177
109.9	Lu-177
109.10	Lu-177
109.11	Lu-177
109.12	Lu-177
109.13	Lu-177

TABLA 4a Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
109.14	AC-225
109.15	AC-225
109.16	AC-225
109.17	AC-225
109.18	AC-225
109.19	AC-225
109.20	AC-225
109.21	AC-225
109.22	AC-225
109.23	AC-225
109.24	AC-225
109.25	AC-225
109.26	AC-225
109.27	AC-225
109.28	AC-225
109.29	AC-225
109.30	AC-225
109.31	AC-225
109.32	AC-225
109.33	AC-225
109.34	AC-225
109.35	AC-225
109.36	AC-225
109.37	AC-225
109.38	AC-225
109.39	AC-225
109.40	AC-225
109.41	AC-225
109.42	AC-225
109.43	AC-225
109.44	AC-225
109.45	AC-225
109.46	AC-225
109.47	AC-225
109.48	AC-225
109.49	AC-225
109.50	AC-225
109.51	AC-225
109.52	AC-225
109.53	AC-225
109.54	AC-225
109.55	AC-225
109.56	AC-225
109.57	AC-225
109.58	AC-225
109.59	AC-225
109.60	AC-225
109.61	AC-225
109.62	AC-225
109.63	AC-225
110	AC-225

TABLA 4b Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
109.14	Lu-177
109.15	Lu-177
109.16	Lu-177
109.17	Lu-177
109.18	Lu-177
109.19	Lu-177
109.20	Lu-177
109.21	Lu-177
109.22	Lu-177
109.23	Lu-177
109.24	Lu-177
109.25	Lu-177
109.26	Lu-177
109.27	Lu-177
109.28	Lu-177
109.29	Lu-177
109.30	Lu-177
109.31	Lu-177
109.32	Lu-177
109.33	Lu-177
109.34	Lu-177
109.35	Lu-177
109.36	Lu-177
109.37	Lu-177
109.38	Lu-177
109.39	Lu-177
109.40	Lu-177
109.41	Lu-177
109.42	Lu-177
109.43	Lu-177
109.44	Lu-177
109.45	Lu-177
109.46	Lu-177
109.47	Lu-177
109.48	Lu-177
109.49	Lu-177
109.50	Lu-177
109.51	Lu-177
109.52	Lu-177
109.53	Lu-177
109.54	Lu-177
109.55	Lu-177
109.56	Lu-177
109.57	Lu-177
109.58	Lu-177
109.59	Lu-177
109.60	Lu-177
109.61	Lu-177
109.62	Lu-177
109.63	Lu-177
110	Lu-177

TABLA 4a Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
111	AC-225
111.1	AC-225
111.2	AC-225
111.3	AC-225
111.4	AC-225
111.5	AC-225
111.6	AC-225
111.7	AC-225
111.8	AC-225
111.9	AC-225
111.10	AC-225
111.11	AC-225
111.12	AC-225
112	AC-225
112.1	AC-225
112.2	AC-225
112.3	AC-225
112.4	AC-225
112.5	AC-225
112.6	AC-225
112.7	AC-225
112.8	AC-225
112.9	AC-225
112.10	AC-225
112.11	AC-225
112.12	AC-225
112.13	AC-225
112.14	AC-225
112.15	AC-225
112.16	AC-225
112.17	AC-225
112.18	AC-225
112.19	AC-225
113	AC-225
114	AC-225
114.1	AC-225
114.2	AC-225
114.3	AC-225
115	AC-225
116	AC-225
116.1	AC-225
116.2	AC-225
116.3	AC-225
116.4	AC-225
117	AC-225
117.1	AC-225
117.2	AC-225
117.3	AC-225
117.4	AC-225
117.5	AC-225
117.6	AC-225

TABLA 4b Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
111	Lu-177
111.1	Lu-177
111.2	Lu-177
111.3	Lu-177
111.4	Lu-177
111.5	Lu-177
111.6	Lu-177
111.7	Lu-177
111.8	Lu-177
111.9	Lu-177
111.10	Lu-177
111.11	Lu-177
111.12	Lu-177
112	Lu-177
112.1	Lu-177
112.2	Lu-177
112.3	Lu-177
112.4	Lu-177
112.5	Lu-177
112.6	Lu-177
112.7	Lu-177
112.8	Lu-177
112.9	Lu-177
112.10	Lu-177
112.11	Lu-177
112.12	Lu-177
112.13	Lu-177
112.14	Lu-177
112.15	Lu-177
112.16	Lu-177
112.17	Lu-177
112.18	Lu-177
112.19	Lu-177
113	Lu-177
114	Lu-177
114.1	Lu-177
114.2	Lu-177
114.3	Lu-177
115	Lu-177
116	Lu-177
116.1	Lu-177
116.2	Lu-177
116.3	Lu-177
116.4	Lu-177
117	Lu-177
117.1	Lu-177
117.2	Lu-177
117.3	Lu-177
117.4	Lu-177
117.5	Lu-177
117.6	Lu-177

TABLA 4a Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
117.7	AC-225
117.8	AC-225
118	AC-225
118.1	AC-225
118.2	AC-225
118.3	AC-225
118.4	AC-225
119	AC-225
120	AC-225
121	AC-225
121.1	AC-225
122	AC-225
123	AC-225
124	AC-225
125	AC-225
125.1	AC-225
126	AC-225
126.1	AC-225
126.2	AC-225
126.3	AC-225
126.4	AC-225
126.5	AC-225
127	AC-225
127.1	AC-225
127.2	AC-225
127.3	AC-225
127.4	AC-225
127.5	AC-225
127.6	AC-225
127.7	AC-225
127.8	AC-225
127.9	AC-225
128	AC-225
128.1	AC-225
129	AC-225
129.1	AC-225
129.2	AC-225
129.3	AC-225
129.4	AC-225
129.5	AC-225
129.6	AC-225
129.7	AC-225
130	AC-225
131	AC-225
131.1	AC-225
131.2	AC-225
131.3	AC-225
131.4	AC-225
131.5	AC-225
131.6	AC-225
131.7	AC-225

TABLA 4b Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
117.7	Lu-177
117.8	Lu-177
118	Lu-177
118.1	Lu-177
118.2	Lu-177
118.3	Lu-177
118.4	Lu-177
119	Lu-177
120	Lu-177
121	Lu-177
121.1	Lu-177
122	Lu-177
123	Lu-177
124	Lu-177
125	Lu-177
125.1	Lu-177
126	Lu-177
126.1	Lu-177
126.2	Lu-177
126.3	Lu-177
126.4	Lu-177
126.5	Lu-177
127	Lu-177
127.1	Lu-177
127.2	Lu-177
127.3	Lu-177
127.4	Lu-177
127.5	Lu-177
127.6	Lu-177
127.7	Lu-177
127.8	Lu-177
127.9	Lu-177
128	Lu-177
128.1	Lu-177
129	Lu-177
129.1	Lu-177
129.2	Lu-177
129.3	Lu-177
129.4	Lu-177
129.5	Lu-177
129.6	Lu-177
129.7	Lu-177
130	Lu-177
131	Lu-177
131.1	Lu-177
131.2	Lu-177
131.3	Lu-177
131.4	Lu-177
131.5	Lu-177
131.6	Lu-177
131.7	Lu-177

TABLA 4a Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
132	AC-225
133	AC-225
134	AC-225
135	AC-225
136	AC-225

TABLA 4b Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
132	Lu-177
133	Lu-177
134	Lu-177
135	Lu-177
136	Lu-177

* El radionúclido de la Tabla 4a y la Tabla 4b está unido al quelante del compuesto correspondiente.

[00530] En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico se selecciona de un conjugado que se encuentra en la tabla 5a o 5b.

TABLA 5a Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
100	Cu-64
100.1	Cu-64
100.2	Cu-64
100.3	Cu-64
100.4	Cu-64
100.5	Cu-64
100.6	Cu-64
100.7	Cu-64
100.8	Cu-64
100.9	Cu-64
100.10	Cu-64
100.11	Cu-64
100.12	Cu-64
100.13	Cu-64
100.14	Cu-64
100.15	Cu-64
100.16	Cu-64
100.17	Cu-64
100.18	Cu-64
100.19	Cu-64
101	Cu-64
101.1	Cu-64
101.2	Cu-64
102	Cu-64
102.1	Cu-64
102.2	Cu-64
102.3	Cu-64
102.4	Cu-64
102.5	Cu-64
102.6	Cu-64
102.7	Cu-64
102.8	Cu-64
103	Cu-64
103.1	Cu-64
103.2	Cu-64
103.3	Cu-64
103.4	Cu-64
104	Cu-64

TABLA 5b Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
100	Ga-68
100.1	Ga-68
100.2	Ga-68
100.3	Ga-68
100.4	Ga-68
100.5	Ga-68
100.6	Ga-68
100.7	Ga-68
100.8	Ga-68
100.9	Ga-68
100.10	Ga-68
100.11	Ga-68
100.12	Ga-68
100.13	Ga-68
100.14	Ga-68
100.15	Ga-68
100.16	Ga-68
100.17	Ga-68
100.18	Ga-68
100.19	Ga-68
101	Ga-68
101.1	Ga-68
101.2	Ga-68
102	Ga-68
102.1	Ga-68
102.2	Ga-68
102.3	Ga-68
102.4	Ga-68
102.5	Ga-68
102.6	Ga-68
102.7	Ga-68
102.8	Ga-68
103	Ga-68
103.1	Ga-68
103.2	Ga-68
103.3	Ga-68
103.4	Ga-68
104	Ga-68

TABLA 5a Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
104.1	Cu-64
104.2	Cu-64
106	Cu-64
107	Cu-64
107.1	Cu-64
107.2	Cu-64
107.3	Cu-64
107.4	Cu-64
107.5	Cu-64
107.6	Cu-64
107.7	Cu-64
107.8	Cu-64
107.9	Cu-64
107.10	Cu-64
107.11	Cu-64
107.12	Cu-64
107.13	Cu-64
107.14	Cu-64
107.15	Cu-64
107.16	Cu-64
107.17	Cu-64
107.18	Cu-64
107.19	Cu-64
107.20	Cu-64
107.21	Cu-64
107.22	Cu-64
107.23	Cu-64
107.24	Cu-64
107.25	Cu-64
107.26	Cu-64
107.27	Cu-64
107.28	Cu-64
107.29	Cu-64
107.30	Cu-64
107.31	Cu-64
107.32	Cu-64
107.33	Cu-64
107.34	Cu-64
107.35	Cu-64
107.36	Cu-64
107.37	Cu-64
107.38	Cu-64
107.39	Cu-64
107.40	Cu-64
107.41	Cu-64
107.42	Cu-64
107.43	Cu-64
107.44	Cu-64
107.45	Cu-64
107.46	Cu-64
107.47	Cu-64

TABLA 5b Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
104.1	Ga-68
104.2	Ga-68
106	Ga-68
107	Ga-68
107.1	Ga-68
107.2	Ga-68
107.3	Ga-68
107.4	Ga-68
107.5	Ga-68
107.6	Ga-68
107.7	Ga-68
107.8	Ga-68
107.9	Ga-68
107.10	Ga-68
107.11	Ga-68
107.12	Ga-68
107.13	Ga-68
107.14	Ga-68
107.15	Ga-68
107.16	Ga-68
107.17	Ga-68
107.18	Ga-68
107.19	Ga-68
107.20	Ga-68
107.21	Ga-68
107.22	Ga-68
107.23	Ga-68
107.24	Ga-68
107.25	Ga-68
107.26	Ga-68
107.27	Ga-68
107.28	Ga-68
107.29	Ga-68
107.30	Ga-68
107.31	Ga-68
107.32	Ga-68
107.33	Ga-68
107.34	Ga-68
107.35	Ga-68
107.36	Ga-68
107.37	Ga-68
107.38	Ga-68
107.39	Ga-68
107.40	Ga-68
107.41	Ga-68
107.42	Ga-68
107.43	Ga-68
107.44	Ga-68
107.45	Ga-68
107.46	Ga-68
107.47	Ga-68

TABLA 5a Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
107.48	Cu-64
107.49	Cu-64
107.50	Cu-64
107.51	Cu-64
107.52	Cu-64
107.53	Cu-64
107.54	Cu-64
107.55	Cu-64
107.56	Cu-64
107.57	Cu-64
107.58	Cu-64
107.59	Cu-64
107.60	Cu-64
107.61	Cu-64
108	Cu-64
108.1	Cu-64
108.2	Cu-64
108.3	Cu-64
108.4	Cu-64
108.5	Cu-64
109	Cu-64
109.1	Cu-64
109.2	Cu-64
109.3	Cu-64
109.4	Cu-64
109.5	Cu-64
109.6	Cu-64
109.7	Cu-64
109.8	Cu-64
109.9	Cu-64
109.10	Cu-64
109.11	Cu-64
109.12	Cu-64
109.13	Cu-64
109.14	Cu-64
109.15	Cu-64
109.16	Cu-64
109.17	Cu-64
109.18	Cu-64
109.19	Cu-64
109.20	Cu-64
109.21	Cu-64
109.22	Cu-64
109.23	Cu-64
109.24	Cu-64
109.25	Cu-64
109.26	Cu-64
109.27	Cu-64
109.28	Cu-64
109.29	Cu-64
109.30	Cu-64

TABLA 5b Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
107.48	Ga-68
107.49	Ga-68
107.50	Ga-68
107.51	Ga-68
107.52	Ga-68
107.53	Ga-68
107.54	Ga-68
107.55	Ga-68
107.56	Ga-68
107.57	Ga-68
107.58	Ga-68
107.59	Ga-68
107.60	Ga-68
107.61	Ga-68
108	Ga-68
108.1	Ga-68
108.2	Ga-68
108.3	Ga-68
108.4	Ga-68
108.5	Ga-68
109	Ga-68
109.1	Ga-68
109.2	Ga-68
109.3	Ga-68
109.4	Ga-68
109.5	Ga-68
109.6	Ga-68
109.7	Ga-68
109.8	Ga-68
109.9	Ga-68
109.10	Ga-68
109.11	Ga-68
109.12	Ga-68
109.13	Ga-68
109.14	Ga-68
109.15	Ga-68
109.16	Ga-68
109.17	Ga-68
109.18	Ga-68
109.19	Ga-68
109.20	Ga-68
109.21	Ga-68
109.22	Ga-68
109.23	Ga-68
109.24	Ga-68
109.25	Ga-68
109.26	Ga-68
109.27	Ga-68
109.28	Ga-68
109.29	Ga-68
109.30	Ga-68

TABLA 5a Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
109.31	Cu-64
109.32	Cu-64
109.33	Cu-64
109.34	Cu-64
109.35	Cu-64
109.36	Cu-64
109.37	Cu-64
109.38	Cu-64
109.39	Cu-64
109.40	Cu-64
109.41	Cu-64
109.42	Cu-64
109.43	Cu-64
109.44	Cu-64
109.45	Cu-64
109.46	Cu-64
109.47	Cu-64
109.48	Cu-64
109.49	Cu-64
109.50	Cu-64
109.51	Cu-64
109.52	Cu-64
109.53	Cu-64
109.54	Cu-64
109.55	Cu-64
109.56	Cu-64
109.57	Cu-64
109.58	Cu-64
109.59	Cu-64
109.60	Cu-64
109.61	Cu-64
109.62	Cu-64
109.63	Cu-64
110	Cu-64
111	Cu-64
111.1	Cu-64
111.2	Cu-64
111.3	Cu-64
111.4	Cu-64
111.5	Cu-64
111.6	Cu-64
111.7	Cu-64
111.8	Cu-64
111.9	Cu-64
111.10	Cu-64
111.11	Cu-64
111.12	Cu-64
112	Cu-64
112.1	Cu-64
112.2	Cu-64
112.3	Cu-64

TABLA 5b Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
109.31	Ga-68
109.32	Ga-68
109.33	Ga-68
109.34	Ga-68
109.35	Ga-68
109.36	Ga-68
109.37	Ga-68
109.38	Ga-68
109.39	Ga-68
109.40	Ga-68
109.41	Ga-68
109.42	Ga-68
109.43	Ga-68
109.44	Ga-68
109.45	Ga-68
109.46	Ga-68
109.47	Ga-68
109.48	Ga-68
109.49	Ga-68
109.50	Ga-68
109.51	Ga-68
109.52	Ga-68
109.53	Ga-68
109.54	Ga-68
109.55	Ga-68
109.56	Ga-68
109.57	Ga-68
109.58	Ga-68
109.59	Ga-68
109.60	Ga-68
109.61	Ga-68
109.62	Ga-68
109.63	Ga-68
110	Ga-68
111	Ga-68
111.1	Ga-68
111.2	Ga-68
111.3	Ga-68
111.4	Ga-68
111.5	Ga-68
111.6	Ga-68
111.7	Ga-68
111.8	Ga-68
111.9	Ga-68
111.10	Ga-68
111.11	Ga-68
111.12	Ga-68
112	Ga-68
112.1	Ga-68
112.2	Ga-68
112.3	Ga-68

TABLA 5a Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
112.4	Cu-64
112.5	Cu-64
112.6	Cu-64
112.7	Cu-64
112.8	Cu-64
112.9	Cu-64
112.10	Cu-64
112.11	Cu-64
112.12	Cu-64
112.13	Cu-64
112.14	Cu-64
112.15	Cu-64
112.16	Cu-64
112.17	Cu-64
112.18	Cu-64
112.19	Cu-64
113	Cu-64
114	Cu-64
114.1	Cu-64
114.2	Cu-64
114.3	Cu-64
115	Cu-64
116	Cu-64
116.1	Cu-64
116.2	Cu-64
116.3	Cu-64
116.4	Cu-64
117	Cu-64
117.1	Cu-64
117.2	Cu-64
117.3	Cu-64
117.4	Cu-64
117.5	Cu-64
117.6	Cu-64
117.7	Cu-64
117.8	Cu-64
118	Cu-64
118.1	Cu-64
118.2	Cu-64
118.3	Cu-64
118.4	Cu-64
119	Cu-64
120	Cu-64
121	Cu-64
121.1	Cu-64
122	Cu-64
123	Cu-64
124	Cu-64
125	Cu-64
125.1	Cu-64
126	Cu-64

TABLA 5b Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
112.4	Ga-68
112.5	Ga-68
112.6	Ga-68
112.7	Ga-68
112.8	Ga-68
112.9	Ga-68
112.10	Ga-68
112.11	Ga-68
112.12	Ga-68
112.13	Ga-68
112.14	Ga-68
112.15	Ga-68
112.16	Ga-68
112.17	Ga-68
112.18	Ga-68
112.19	Ga-68
113	Ga-68
114	Ga-68
114.1	Ga-68
114.2	Ga-68
114.3	Ga-68
115	Ga-68
116	Ga-68
116.1	Ga-68
116.2	Ga-68
116.3	Ga-68
116.4	Ga-68
117	Ga-68
117.1	Ga-68
117.2	Ga-68
117.3	Ga-68
117.4	Ga-68
117.5	Ga-68
117.6	Ga-68
117.7	Ga-68
117.8	Ga-68
118	Ga-68
118.1	Ga-68
118.2	Ga-68
118.3	Ga-68
118.4	Ga-68
119	Ga-68
120	Ga-68
121	Ga-68
121.1	Ga-68
122	Ga-68
123	Ga-68
124	Ga-68
125	Ga-68
125.1	Ga-68
126	Ga-68

TABLA 5a Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
126.1	Cu-64
126.2	Cu-64
126.3	Cu-64
126.4	Cu-64
126.5	Cu-64
127	Cu-64
127.1	Cu-64
127.2	Cu-64
127.3	Cu-64
127.4	Cu-64
127.5	Cu-64
127.6	Cu-64
127.7	Cu-64
127.8	Cu-64
127.9	Cu-64
128	Cu-64
128.1	Cu-64
129	Cu-64
129.1	Cu-64
129.2	Cu-64
129.3	Cu-64
129.4	Cu-64
129.5	Cu-64
129.6	Cu-64
129.7	Cu-64
130	Cu-64
131	Cu-64
131.1	Cu-64
131.2	Cu-64
131.3	Cu-64
131.4	Cu-64
131.5	Cu-64
131.6	Cu-64
131.7	Cu-64
132	Cu-64
133	Cu-64
134	Cu-64
135	Cu-64
136	Cu-64

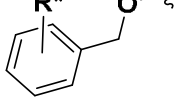
TABLA 5b Conjugado radiofarmacéutico	
Compuesto	**Radionúclido**
126.1	Ga-68
126.2	Ga-68
126.3	Ga-68
126.4	Ga-68
126.5	Ga-68
127	Ga-68
127.1	Ga-68
127.2	Ga-68
127.3	Ga-68
127.4	Ga-68
127.5	Ga-68
127.6	Ga-68
127.7	Ga-68
127.8	Ga-68
127.9	Ga-68
128	Ga-68
128.1	Ga-68
129	Ga-68
129.1	Ga-68
129.2	Ga-68
129.3	Ga-68
129.4	Ga-68
129.5	Ga-68
129.6	Ga-68
129.7	Ga-68
130	Ga-68
131	Ga-68
131.1	Ga-68
131.2	Ga-68
131.3	Ga-68
131.4	Ga-68
131.5	Ga-68
131.6	Ga-68
131.7	Ga-68
132	Ga-68
133	Ga-68
134	Ga-68
135	Ga-68
136	Ga-68

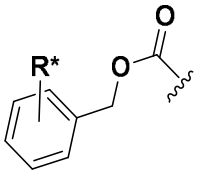
* El radionúclido de la Tabla 5a y la Tabla 5b está unido al quelante del compuesto correspondiente.

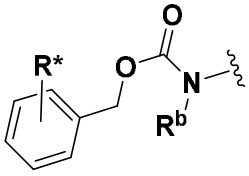
[00531] En algunas modalidades, se divulga en la presente un conjugado radiofarmacéutico que consiste en un radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades de la Fórmula (AC), (AC'), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), R^{30} comprende el radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades de la Fórmula (AC), (BC), o (CC), TL_1 comprende el radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades de la Fórmula (AC), (BC), o (CC), TL_2 comprende el radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades de la Fórmula (AC), (BC), o (CC), L^A comprende el

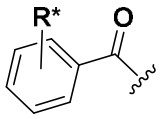
radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades de la Fórmula (AC'), (BC'), o (CC'), uno ambos grupos TL_1 comprenden el radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades de la Fórmula (AC'), (BC'), o (CC'), uno ambos grupos TL_2 comprenden el radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades de la Fórmula (AC'), (BC'), o (CC'), L^B comprende el radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades de la Fórmula (BC), (BC'), (CC), o (CC'), X comprende el radioisótopo unido covalentemente. En algunas modalidades, el radioisótopo unido covalentemente se selecciona entre ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{70}As, ^{71}As, ^{72}As, ^{73}As, ^{74}As, ^{76}As, ^{77}As, ^{76}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, y ^{211}At. En algunas modalidades, el radioisótopo unido covalentemente es ^{131}I. En algunas modalidades, el radioisótopo unido covalentemente es ^{211}At. En algunas modalidades, el radioisótopo unido covalentemente es ^{18}F.

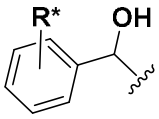
[00532] En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (AC), (AC'), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo comprende un radioisótopo unido covalentemente (designado como R*), y en donde el compuesto comprende una estructura representada en la Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (Vc), Fórmula (Vd), o Fórmula (Ve):



Fórmula (Va),


Fórmula (Vb),


Fórmula (Vc),


Fórmula (Vd),


, Fórmula (Ve),

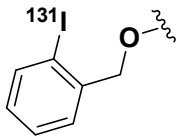
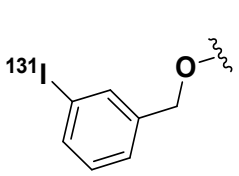
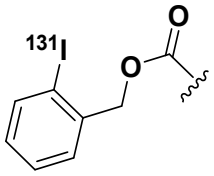
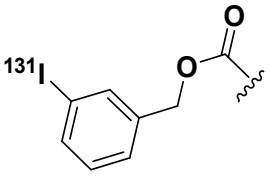
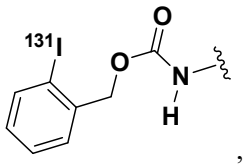
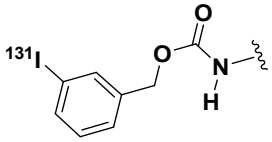
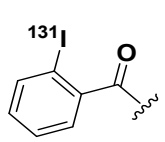
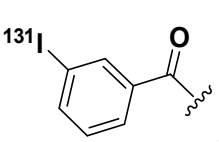
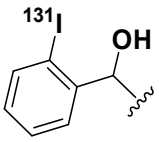
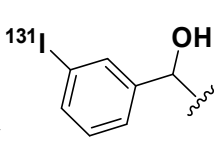
En donde,

R* es un radioisótopo ligado covalentemente (por ejemplo, como flúor-18 (^{18}F), yodo-131 (^{131}I), yodo-123 (^{123}I), yodo-124 (^{124I}), yodo-125 (^{125}I), o astato-211 (^{211}At)); y

R^b es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, aminoalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterocicloalquilo C_2-C_9, arilo, o heteroarilo, en donde cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con uno más R como se describe en el presente documento).

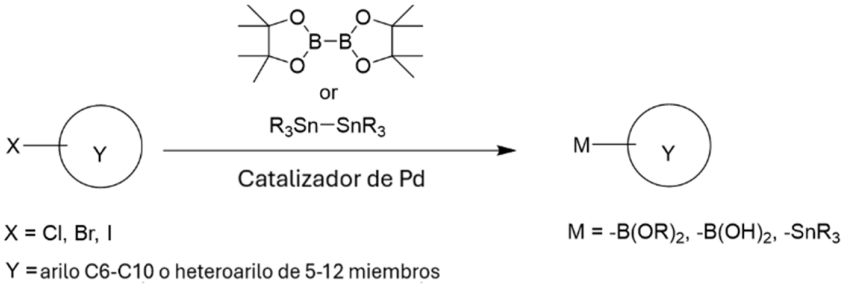
[00533] En algunas modalidades de la Fórmula (AC), (AC'), (BC), (BC'), (CC), o (CC'), R^{30} comprende una estructura representada en la Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (Vc), Fórmula (Vd), o Fórmula (Ve).

[00534] En algunas modalidades de la Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (Vc), Fórmula (Vd), o Fórmula (Ve), el alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos de forma independiente por uno más de halógeno, amino, -OH, $-NO_2$, oxo, CN, alcoxiloC_{1-3}, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^b es hidrógeno. En algunas modalidades, R^b es alquiloC_{1-4}. En algunas modalidades, R^b es cicloalquiloC_{1-4}. En algunas modalidades, R* es ^{131}I.

[00535] En algunas modalidades, una estructura representada en la Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (Vc), Fórmula (Vd) y Fórmula (Ve) se selecciona de las siguientes:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

[00536] En algunas modalidades, los conjugados radiofarmacéuticos que comprenden radionúclidos unidos covalentemente descritos en este documento pueden sintetizarse a partir de un precursor del ácido borónico, boronato, o estannano. Los precursores del ácido borónico, boronato y estannano pueden formarse según la siguiente reacción general:

[00537] Reacción 1:



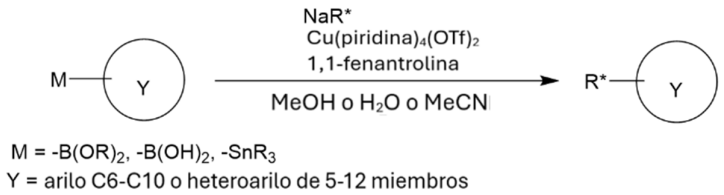
En donde R es una fracción química variable, por ejemplo, alquilo o hidrógeno. Un halógeno en el Anillo Y, por ejemplo, cloro, bromo, o yodo, puede experimentar una reacción de acoplamiento mediada por paladio con un compuesto de ácido borónico, boronato o estannano para formar un compuesto intermedio en donde el grupo M ha reemplazado al halógeno X.

[00538] Un radioisótopo, por ejemplo, R*, como el flúor-18 (^{18}F), yodo-131 (^{131}I), yodo-123 (^{123}I), yodo-124 (^{124}I), yodo-125 (^{125}I), o astato-211 (^{211}At), o cualquier otro radioisótopo de la Tabla 5A y la Tabla 5B puede formarse, por ejemplo, a partir del compuesto intermedio según las siguientes reacciones generales:

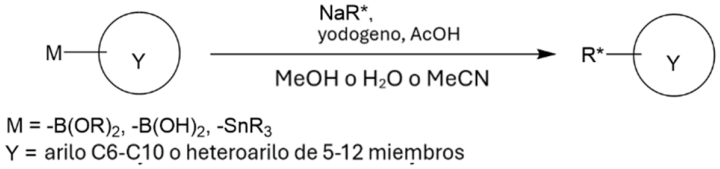
[00539] Reacción 2:



[00540] Reacción 3:

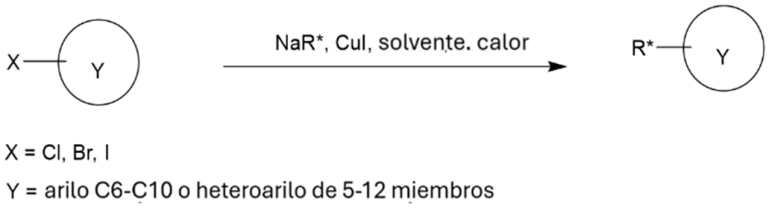


[00541] Reacción 4:



donde R es una fracción química variable, por ejemplo, alquilo o hidrógeno.

[00542] En algunas modalidades, los conjugados radiomarcados descritos en este documento pueden sintetizarse a partir de un precursor de cloro, bromo, o yodo según la siguiente reacción general:



donde R* es un radioisótopo, por ejemplo, flúor-18 (^{18}F), yodo-131 (^{131}I), yodo-123 (^{123}I), yodo-124 (^{124}I), yodo-125 (^{125}I), astato-211 (^{211}At), o un radioisótopo de la Tabla 5A y la Tabla 5B.

[00543] Las reacciones de radiomarcaje descritas arriba se utilizan como procedimientos de ejemplo en la síntesis de conjugados radiomarcados descritos en este documento. Se contemplan reacciones adicionales, incluyendo sustitución nucleofílica, sustitución electrofílica, intercambios isotópicos, intercambio bromo-radioyodo, radioyododestanilación, radioiodeboronización e intercambio halógeno mediado por metales de transición y procedimientos que pueden encontrarse en Berdal et al., " Investigation on the reactivity of nucleophilic radiohalogens with ariloboronic acids in water: access to an efficient single-step method for the radioiodination and astatination of antibodies" *Chemical Science* 2021, 12, 1458, y Dubost et al., "Recent Advances in Synthetic Methods for Radioiodination" *J. Org. Chem*, 2020, 85, 13, 8300-8310, ambos incorporados por referencia en su totalidad.

Método de tratamiento

[00544] En este documento se describen métodos para tratar una enfermedad o trastorno mediada por CA-IX en un sujeto que lo necesita, el método consiste en administrar al sujeto un conjugado radiofarmacéutico descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la enfermedad mediada por CA-IX es cáncer.

[00545] En este documento se describen métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, y el método consiste en administrar al sujeto un conjugado radiofarmacéutico descrito en el presente documento.

[00546] En algunas modalidades, el cáncer es un tumor sólido. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer recidivante o refractario. En algunas modalidades, El cáncer es un cáncer metastásico. En algunas modalidades, el cáncer es hipóxico.

[00547] En algunas modalidades, el cáncer incluye un conjunto de diversas neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación de células anaplásicas que tienden a invadir el tejido circundante y hacen metástasis a nuevos sitios del cuerpo. Ejemplos no limitantes de cáncer adecuados para el tratamiento con el conjugado radiofarmacéutico descrito en el presente documento incluyen cáncer anal, cáncer de apéndice, cáncer de conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, cáncer de mama, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de cuello uterino, coriocarcinomas, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, fibrosarcoma, cáncer de vesícula biliar, tumores carcinoides gastrointestinales, glioma, cánceres de cabeza y cuello, leucemia (por ejemplo, Leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas), cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, linfoma de células B, linfoma de O Burkitt), mieloma múltiple, neuroblastoma, carcinoma escamoso oral, sarcomas osteogénicos, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer pleural, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células renales), cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago (gástrico), cáncer testicular, cáncer de tiroides.

[00548] En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma de células claras renales (CCRC), cáncer de endometrio, carcinoma basocelular, cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer gástrico, carcinoma escamoso cervical, carcinoma escamoso oral, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de pulmón. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma de células claras de células renales (CCRC). En algunas modalidades, el cáncer de pulmón es el cáncer de pulmón de células escamosas o el cáncer de pulmón pequeño no celular. En algunas modalidades, el cáncer de páncreas es carcinoma ductal. En algunas modalidades, el cáncer de pulmón es el cáncer de pulmón de células escamosas.

[00549] En algunas modalidades, aquí se presentan métodos para eliminar una célula que incluyen contactar con ella con un conjugado radiofarmacéutico una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la célula expresa un receptor CA-IX. En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo libera un número limitado de partículas alfa por desintegración radiactiva natural. En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo libera un número de partículas beta, rayos gamma, electrones y/o Auger por desintegración radiactiva natural. El conjugado radiofarmacéutico descrito en el presente documento puede matar una célula por radiación. En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico mata directamente la

célula mediante radiación. En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico mata la célula induciendo rupturas de ADN de doble cadena. En algunas modalidades, la célula es una célula con cáncer. En algunas modalidades, el método consiste en eliminar una célula con un radionúclido que emite partículas alfa. Tras contactar con una célula, el conjugado radiofarmacéutico descrito en el presente documento puede ser interiorizado por la célula. La internalización puede ser mediada por receptores celulares, endocitosis de membrana celular, etc. En algunas modalidades, el conjugado radiofarmacéutico una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo está configurado para tratar el cáncer mediante la ablación de células tumorales.

[00550] Además de los métodos de tratamiento descritos anteriormente, las composiciones y de conjugados radiofarmacéuticos aquí descritos pueden utilizarse para obtener imágenes y/o como parte de un tratamiento de enfermedades. Los conjugados para aplicaciones de imagen, por ejemplo, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET), pueden constituir un radionúclido adecuado para su uso como isótopos de imagen (por ejemplo, Dx en la Tabla 3), como los isótopos de la Tabla 3. En consecuencia, el conjugado radiofarmacéutico puede administrarse como diagnóstico complementario.

[00551] En un aspecto, se describe en el presente documento un método de tratamiento que consiste en administrar un primer conjugado radiofarmacéutico y un segundo conjugado radiofarmacéutico. El primer conjugado radiofarmacéutico puede usarse como diagnóstico complementario y el segundo conjugado radiofarmacéutico puede emplearse para terapias. En algunas modalidades, el primer conjugado radiofarmacéutico y el segundo conjugado radiofarmacéutico tienen la misma estructura excepto el radionúclido. En algunas modalidades, el primer conjugado radiofarmacéutico comprende un radionúclido emisor de partículas gamma. En algunas modalidades, el primer conjugado radiofarmacéutico comprende un radionúclido marcado con el Dx de la Tabla 3. En algunas modalidades, el primer conjugado radiofarmacéutico comprende un radionúclido seleccionado de Lu-177, In-111, Ga-68, Cu-64 y Zr-89. En algunas modalidades, el segundo conjugado radiofarmacéutico comprende un radionúclido emisor de partículas alfa o beta. En algunas modalidades, el segundo conjugado radiofarmacéutico comprende un radionúclido marcado como Tx de la Tabla 3. En algunas modalidades, el segundo conjugado radiofarmacéutico comprende Ac-225. En algunas modalidades, el método consiste en no administrar (i) un primer conjugado radiofarmacéutico que comprende un radionúclido configurado para diagnóstico complementario (como la imagen PET) y (ii) un segundo conjugado radiofarmacéutico que comprende un radionúclido seleccionado de un emisor alfa o beta, en donde el primero y el segundo conjugado radiofarmacéutico tienen la misma estructura excepto el radionúclido.

[00552] En un aspecto, se describe en el presente documento un método para diagnosticar u obtener imágenes de un cáncer en un sujeto que lo necesita, que consiste en administrarle un conjugado radiofarmacéutico o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

[00553] En algunas modalidades, el sujeto tiene entre 1 y 100 años. En algunas modalidades, el sujeto tiene de 5 a 10, 5 a 15, 5 a 18, 5 a 25, 5 a 35, 5 a 45, 5 a 55, 5 a 65, 5 a 75, 10 a 15, 10 a 18, 10 a 25, 10 a 35, 10 a 45, 10 a 55, 10 a 65, 10 a 75, 15 a 18, 15 a 25, 15 a 35, 15 a 45, 15 a 55, 15 a 65, 15 a 75, 18 a

25, 18 a 35, 18 a 45, 18 a 55, 18 a 65, 18 a 75, 25 a 35, 25 a 45, 25 a 55, 25 a 65, 25 a 75, 35 a 45, 35 a 55, 35 a 65, 35 a 75, 45 a 55, 45 a 65, 45 a 75, 55 a 65, 55 a 75, o 65 a 75 años. En algunas modalidades, el sujeto tiene al menos 5, 10, 15, 18, 25, 35, 45, 55, o 65 años. En algunas modalidades, el sujeto tiene como máximo 10, 15, 18, 25, 35, 45, 55, 65, o 75 años.

Dosificación

[00554] En ciertas modalidades, las composiciones que contienen los conjugados radiofarmacéuticos descritos en este documento se administran para tratamientos terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, los conjugados radiofarmacéuticos descritos en este documento se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o trastorno, en una cantidad suficiente para curar o al menos parcialmente detener al menos uno de los síntomas de la enfermedad o trastorno. Las cantidades efectivas para este uso dependen de la gravedad y evolución del trastorno de la enfermedad, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso, la respuesta y a los fármacos y el juicio del médico tratante. La cantidad de conjugados radiofarmacéuticos descritos en este documento o una sal o estereoisómero farmacéuticamente acceptableable de los mismos y/o composición farmacéutica administrada puede ser suficiente para administrar una dosis terapéuticamente eficaz del sujeto en particular. En algunas modalidades, las dosis de conjugados radiofarmacéuticos pueden estar entre aproximadamente 0,1 pg y aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal. En algunas modalidades, la dosis del conjugado radiofarmacéutico una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento para los métodos descritos es de aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 1000 mg por dosis para el sujeto tratado.

[00555] En algunos casos, el perfil de eliminación del conjugado puede ajustarse mediante una unión reversible entre el conjugado y una proteína plasmática como la albúmina. Una afinidad adecuada entre el conjugado y la proteína plasmática puede utilizar la proteína plasmática como reservorio para los conjugados, uniéndose y preservando los conjugados en una concentración alta y liberándolos en una concentración menor, mejorando así el perfil de eliminación. En algunas modalidades, una constante de disociación (Kd) entre el conjugado y albumina sérica humana es como máximo 500 μM, determinada a temperatura ambiente en condición sérica humana. En algunas modalidades, la Kd es de aproximadamente 0,1 nM a aproximadamente 1000 μM. En algunas modalidades, la Kd es como máximo 100 μM. En algunas modalidades, la Kd es como máximo 15 μM. En algunas modalidades, la Kd es de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 μM. En algunas modalidades, la Kd es de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 10 μM. En algunas modalidades, la Kd es de unos 50 nM a aproximadamente 1 μM. En algunas modalidades, la Kd es de unos 100 nM a aproximadamente 10 μM.

Rutas de Administración

[00556] Las vías adecuadas de administración incluyen, pero no se limitan a, administración oral, intravenosa, rectal, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica,

nasal, y tópica. Además, solo como ejemplo, la administración parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

Composiciones/Formulaciones farmacéuticas

[00557] Los compuestos descritos en el presente documento se administran a un sujeto en necesidad de los mismos, ya sea en combinación con vehículos, excipientes, o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, según la práctica farmacéutica estándar. En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento se administran a animales.

[00558] En otro aspecto, se proporcionan la composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se formulan de manera convencional utilizando uno de los excipientes farmacéuticos aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparados que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración elegida. Un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento puede encontrarse, por ejemplo, en Remington: The Science y Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Ciencias Farmacéuticas de Remington, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999), incorporados aquí por referencia para su divulgación.

EJEMPLOS

A: Síntesis de los compuestos

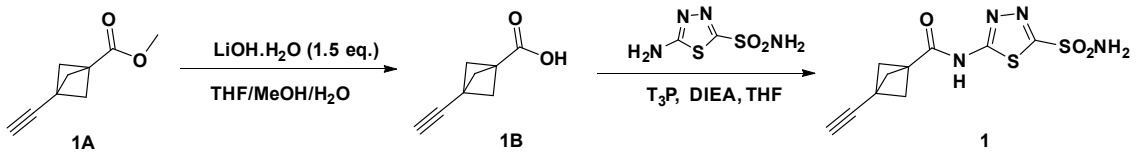
Información general

[00559] Los espectros de RMN ^{1}H se grababan con un espectrómetro Bruker Avance III 400 (400 MHz) o Bruker Avance 300 (400 MHz). Se reportan cambios químicos en ppm con disolvente de resonancia como estándar interno ($CDCl_3$:7,27 ppm, DMSO-d_6: 2,50 ppm, CD_3OD: 3,31 ppm). Los datos se reportan de la siguiente manera: desplazamiento químico, integración, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, p = quintete, m = multiplete), y constantes de acoplamiento (Hz).

[00560] La cromatografía líquida se realizó mediante flujo forzado (cromatografía flash) sobre gel de sílice (SiO_2, malla 1000) o mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 1000). La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó sobre placas de vidrio con respaldo de gel de sílice de 20-25 µm. La TLC preparativa se realizó sobre placas de vidrio con gel de sílice de 40-45µm. La visualización se realizó utilizando luz ultravioleta (254 nm), yoduro o $KMnO_4$ en agua.

A1. Síntesis del Intermediario 1

Esquema A1.



1.1 Preparación del compuesto 1B

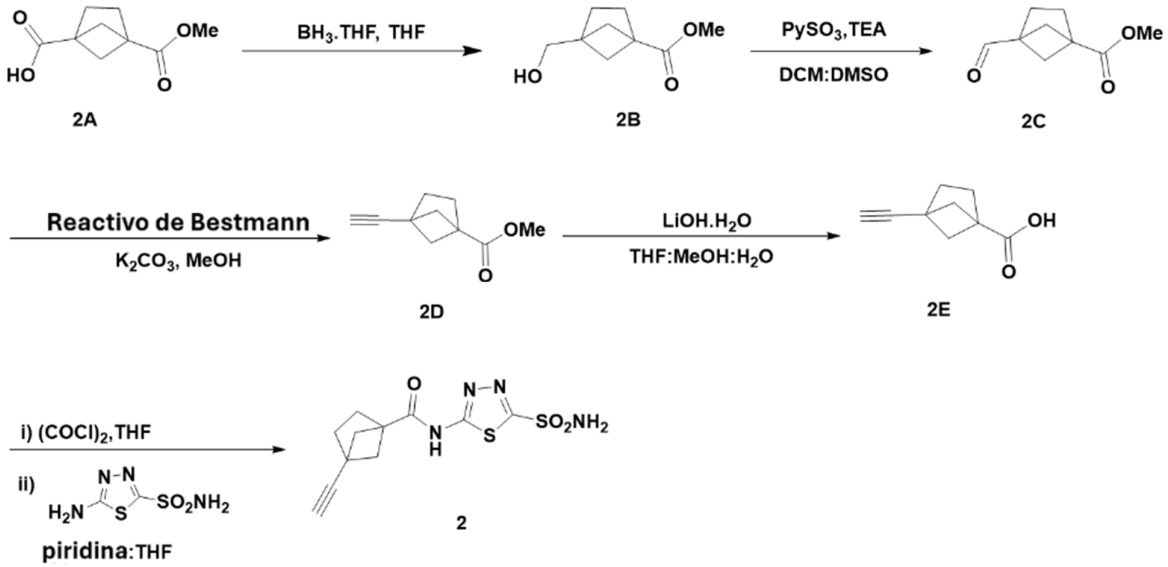
[00561] Se agitó a 20 °C una solución de metil 3-etinilbiciclo[1.1.1]pentano-carboxilato (6,5 g, 43,3 mmol, 1 *eq*) e LiOH.H_2O (2,72 g, 64,9 mmol, 1,5 *eq*) en THF (20 ml), MeOH (20 ml) y H_2O (20 ml) durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar los compuestos orgánicos y la fase acuosa ajustada a pH = 5 mediante la adición de HCl 1 M. Se precipitó un sólido blanco y fue filtrado. La torta del filtrado fue recogida y se secó bajo presión reducida para dar **el compuesto 1B** (5,4 g, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 137,1; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,51 (s, 1 H), 3,12 (s, 1 H), 2,21 (s, 6 H).

1.2 Preparación del Intermediario 1

[00562] A una solución del **compuesto 1B** (7,0 g, 51,4 mmol, 1 *eq*) y 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (9,27 g, 51,4 mmol, 1 *eq*) en THF (40 ml) y DIEA (44,8 ml, 257 mmol, 5 *eq*) se añadió por goteo una solución de T_3P (36,7 ml, 61,7 mmol, 50 % de solución p/p en EtOAc, 1,2 *eq*) en THF (4 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla fue diluida con H_2O (40 ml) y extraída con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo fue triturado con H_2O (20 ml), filtrado y concentrado bajo presión reducida para obtener **el Intermediario 1** (6,0 g, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 299,0; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (br s, 1H), 8,32 (s, 2H), 3,19 (s, 1H), 2,40 (s, 6H).

R2. Síntesis del Intermediario 2

Esquema A2.



***1.3. Preparación del compuesto* 2B**

[00563] A una solución del **compuesto 2A** (3,5 g, 19,0 mmol, 1 *eq*) en THF (50 ml) se añadió BH_3.THF 1M (17,1 ml, 0,9 *eq*) a -20 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, se inactivó añadiendo MeOH (20 ml) a 0 °C y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 2B** (2,0 g, 62 % de rendimiento) como un aceite blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,71 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,99 - 1,94 (m, 2H), 1,80 (br d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 1,68 - 1,63 (m, 2H), 1,41 (dd, *J* = 1,9, 4,1 Hz, 2H).

***1.4. Preparación del compuesto* 2C**

[00564] A una solución del **compuesto 2B** (3,1 g, 18,2 mmol, 1 *eq*) en DCM (30 ml) se añadió TEA (25,4 ml, 182 mmol, 10 *eq*) y una solución de $PySO_3$ (8,70 g, 54,6 mmol, 3 *eq*) en DMSO (10 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. El residuo se diluyó con H_2O (50 ml) y extrajo con DCM (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 30 ml), se secaron (Na2SO4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener **el compuesto 2C** crudo (3,0 g, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

***1.5. Preparación del compuesto* 2D**

[00565] A una solución del compuesto **2C** (3,0 g, 17,8 mmol, 1 *eq*) y reactivo de Bestmann (4,11 g, 21,4 mmol, 1,2 *eq*) en MeOH (30 ml) se añadió K_2CO_3 (4,93 g, 35,7 mmol, 2 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió entre MTBE (150 ml) y H_2O (300 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 × 50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: EtOAc) para obtener **el compuesto 2D** (1,7 g, 58 % de rendimiento) como un aceite blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,62 (s, 3H), 2,19 (s, 1H), 2,01 - 1,97 (m, 2H), 1,87 (s, 4H), 1,62 (dd, *J* = 2,0, 4,2 Hz, 2H).

***1.6. Preparación del compuesto* 2E**

[00566] A una solución de **compuesto 2D** (1,6 g, 9,74 mmol, 1 *eq*) en 2:2:1 THF:MeOH:H_2O (10 ml) se añadió LiOH.H_2O (818 mg, 19,5 mmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se diluyó con H_2O (8 ml) y acidificó con HCl 1M (150 ml). Se precipitaron sólidos blancos, la suspensión fue filtrada y el filtrado concentrado bajo presión reducida para dar **el compuesto 2E** (1,6 g, 98 % de rendimiento, 90 % de pureza) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,24 (s, 1H), 2,02 (br s, 2H), 1,91 (s, 4H), 1,66 (dd, *J* = 1,9, 4,1 Hz, 2H).

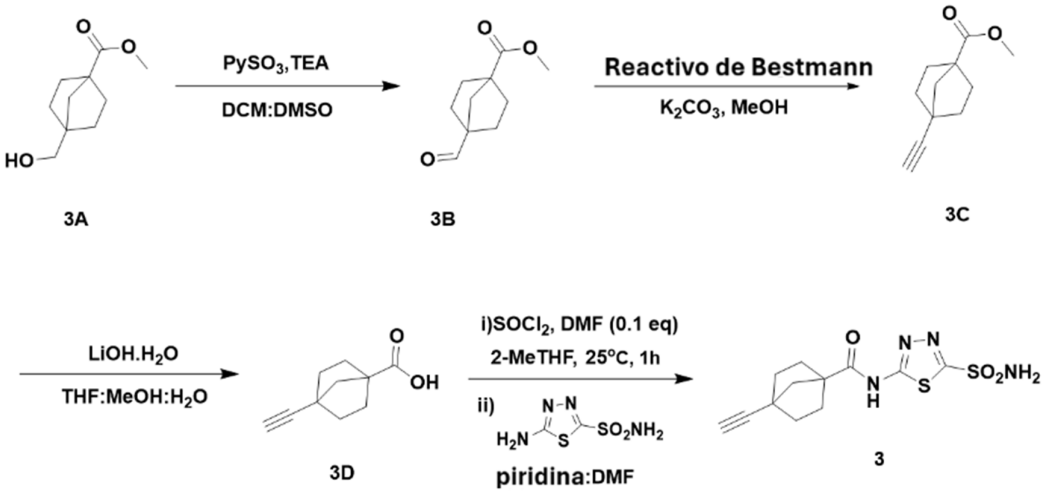
1.7. Preparación del Intermediario 2

[00567] A una solución del **compuesto 2E** (1,0 g, 6,7 mmol, 1 *eq*) en DCM (5 ml) se añadió dicloruro de oxalilo (991 µl, 11,3 mmol, 1,7 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó añadiendo MeOH y se concentró bajo presión reducida. El aceite amarillo se absorbió en THF (10 ml) y se añadió a una solución de 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (1,23 g, 6,85 mmol) y piridina (2,63 ml, 32,6 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 15 °C durante 1 hora se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con H_2O (120 ml) a 15 °C durante 20 minutos para

obtener **el Intermediario 2** (2,0 g, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 313,0; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 3,21 (s, 1H), 2,11 (br d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 2,02 - 1,98 (m, 2H), 1,92 - 1,87 (m, 2H), 1,79 (dd, *J* = 1,9, 4,0 Hz, 2H).

A3. Síntesis del Intermediario 3

Esquema A3.



***1.8 Preparación del compuesto* 3B**

[00568] A una solución de **compuesto 3A** (9,0 g, 24,4 mmol, 1 *eq*) y TEA (68 ml, 244 mmol, 10 *eq*) en DCM (100 ml) se añadió una solución de $PySO_3$ (23,3 g, 73,3 mmol, 3 *eq*) en DMSO (40 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 15 minutos y luego a 30 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y extrajo con H_2O (10 × 50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el **compuesto 3B** crudo (3,8 g) como un aceite incoloro.

***1.9 Preparación del compuesto* 3C**

[00569] A una solución del **compuesto 3B** (8,5 g, 23,3 mmol, 1 *eq*) y reactivo de Bestmann (10,8 g, 28,0 mmol, 1,2 *eq*) en MeOH (90 ml) se añadió K_2CO_3 (12,9 g, 46,7 mmol, 2 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con MTBE (80 ml) y extrajo con H_2O (3 × 50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 3C** (7,3 g, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco.

***1.10 Preparación del compuesto* 3D**

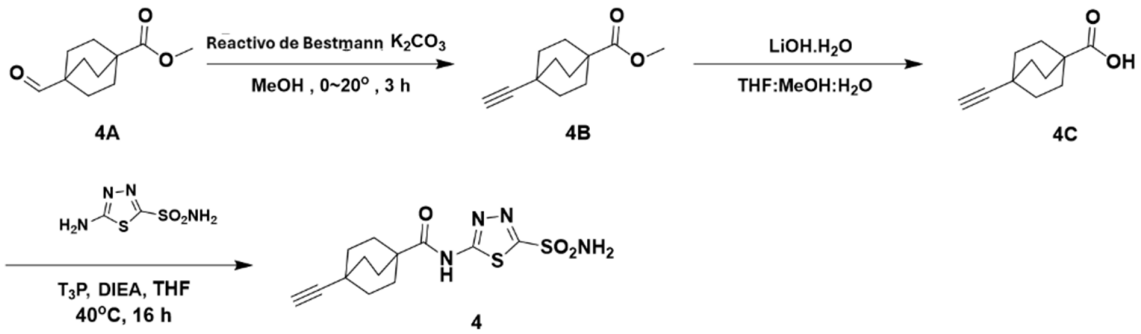
[00570] A una solución del **compuesto 3C** (7,3 g, 20,5 mmol, 1 *eq*) en 2:2:1THF:MeOH:H_2O (25 ml) se añadió LiOH.H_2O (2,58 g, 30,7 mmol, 1,5 *eq*). La mezcla se agitó a 30 °C durante 4 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue diluido con H_2O (8 ml) y acidificado con HCl 1M (150 ml). Se precipitaron sólidos blancos, la suspensión fue filtrada, y el filtrado concentrado bajo presión reducida para obtener **el compuesto 3D** (6,1 g, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco.

***1.11 Preparación del Intermediario* 3**

[00571] A una solución del **compuesto 3D** (6,10 g, 18,6 mmol, 1 *eq*) en 2-MeTHF (30 ml) se añadió DMF (286 µl, 1,86 mmol, 0,1 *eq*) y $SOCl_2$ (5,38 ml, 37,2 mmol, 2 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora se concentró bajo presión reducida. El residuo en DMF (20 ml) se añadió por goteo a una solución de 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (8,04 g, 44,6 mmol, 1,2 *eq*) y piridina (9,0 ml, 112 mmol, 3 *eq*) en DMF (20 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 15 °C durante 1 hora mientras la mezcla de reacción se concentraba bajo presión reducida. El residuo se trituró con H_2O (120 ml) a 15ºC durante 20 minutos para obtener **el Intermediario 3** (10,3 g, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 327,0; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 3,08 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 4H), 1,88 - 1,66 (m, 6H).

A4. Síntesis del Intermediario 4

Esquema A4.



***1.12 Preparación del compuesto* 4B**

[00572] A una mezcla del **compuesto 4A** (2,0 g, 10,2 mmol, 1 *eq*) se añadió reactivo de Bestmann (2,35 g, 12,2 mmol, 1,2 *eq*) en MeOH (50 ml) y K_2CO_3 (2,82 g, 20,4 mmol, 2 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, luego se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y extrajo con MTBE (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 4B** (1,82 g, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,64 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,80 (s, 12H).

***1.13 Preparación del compuesto* 4C**

[00573] A una solución del **compuesto 4B** (1,82 g, 9,47 mmol, 1 *eq*) en 1:1:1 THF:MeOH:H_2O (60 ml) se añadió LiOH.H_2O (1,39 g, 33,1 mmol, 3,5 *eq*). La mezcla se agitó a 15 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1M (43 ml), se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener **el compuesto 4C** (1,58 g, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,27 (s, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,85 - 1,80 (m, 12H).

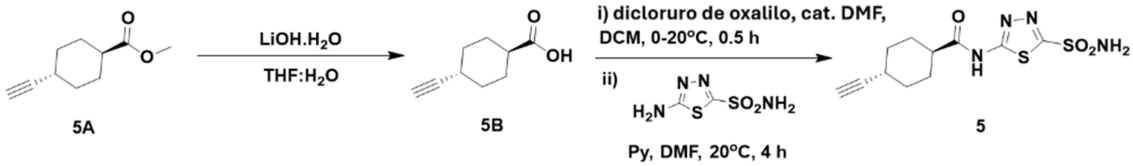
1.14 Preparación del Intermediario 4

[00574] T_3P (2,50 ml, 4,21 mmol, 50 % de pureza, 1,5 *eq*) se añadió por goteo a 0 °C a una mezcla del **compuesto 4C** (500 mg, 2,81 mmol, 1 *eq*), 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (607 mg, 3,37 mmol, 1,2 *eq*) y DIEA (1,47 ml, 8,42 mmol, 3 *eq*) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas,

se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se trituró con EtOAc a 15ºC durante 5 minutos para obtener el **Intermediario 4** (131 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 341,1.

A5. Síntesis del Intermediario 5

Esquema A5.



***1.15 Preparación del compuesto* 5B**

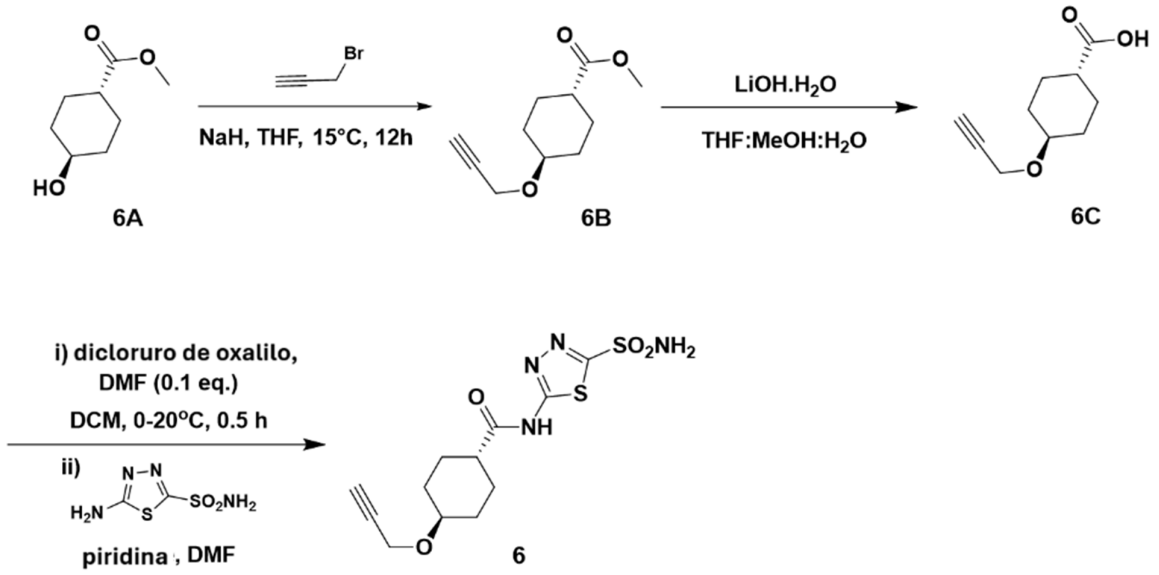
[00575] A una solución del **compuesto 5A** (2,0 g, 12,0 mmol, 1 *eq*) en THF (10 ml) y H_2O (10 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (656 mg, 15,6 mmol, 1,3 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (8 ml) y *se acidificó* con HCl 1 M (30 ml). El precipitado blanco fue filtrado, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de H_2O para obtener **el compuesto 5B** (1,72 g, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 153,1; RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 2,31 (d, *J* = 2,32 Hz, 1 H) 2,26 (br d, *J* = 3,42 Hz, 2 H), 1,98 (br d, *J* = 9,78 Hz, 4 H), 1,32 - 1,50 (m, 5 H).

1.16 Preparación del Intermediario 5

[00576] A una solución del **compuesto 5B** (1,52 g, 9,99 mmol, 1 *eq*) en DCM (5 ml) se añadió DMF (77 µl, 999 µmol, 0,1 *eq*) y cloruro de oxalilo (870 µl, 9,99 mmol, 1 *eq*) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 minutos y se concentró bajo presión reducida. El aceite se absorbió en DMF (5 ml) y se añadió a una solución de 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (1,80 g, 9,96 mmol, 1 *eq*) y piridina (804 µl, 9,96 mmol, 1 *eq*) en DMF (3 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 20 °C durante 4 horas, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se extrajo con H_2O (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 30 ml), secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó aún más mediante recristalización a partir de H_2O (10 ml) para obtener **el Intermediario 5** (3,03 g, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 315.1; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,98 (s, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 2,73 (s, 1 H), 2,31 (br dd, *J=12,9, 2,0 Hz, 2 H), 1,84 - 2,02 (m, 4 H), 1,23 - 1,52 (m, 4 H).*

A6. Síntesis del Intermediario 6

Esquema A6.



***1.17 Preparación del compuesto* 6B**

[00577] A una solución del **compuesto 6A** (12,5 g, 79,0 mmol, 1 *eq*) en THF (250 ml) se añadió NaH (3,79 g, 94,8 mmol, 60 % de pureza, 1,2 *eq*) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 3-Bromoprop-1-ino (17 ml, 158 mmol, pureza del 80 %, 2 *eq*) por goteo y se agitó la reacción a 15 °C durante 12 horas. La mezcla fue purificada mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 6B** (2,5 g, 8,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

***1.18 Preparación del compuesto* 6C**

[00578] A una solución del **compuesto 6B** (2,5 g, 12,7 mmol, 1,0 *eq*) en 1:1:1 THF:MeOH:H_2O (15 ml) se añadió LiOH.H_2O (535 mg, 12,74 mmol, 1 *eq*) a 15 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se ajustó pH a 5-6 con HCl 1M (15 ml) y se filtró. La torta del filtrado se secó al vacío para obtener **el compuesto 6C** (1,4 g, 30 % de rendimiento) como un sólido amarillo; RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,20 (d, 2H), 3,56 - 3,43 (m, 1H), 2,42 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 4H), 1,57 - 1,48 (m, 2H), 1,37 - 1,32 (m, 2H).

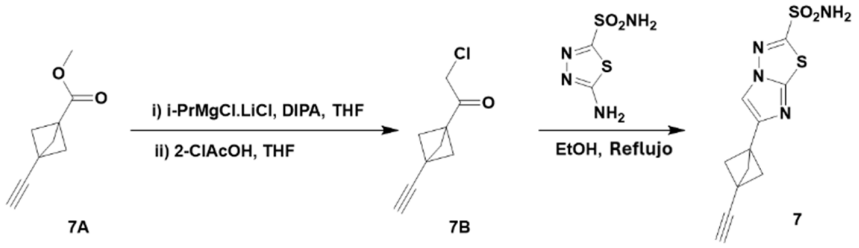
***1.19 Preparación del Intermediario* 6**

[00579] Se añadió cloruro de oxalilo (576 µl, 6,59 mmol, 1 *eq*) a una solución de **compuesto 6C** (1,2 g, 6,59 mmol, 1 *eq*) y DMF (51 µl, 659 µmol, 0,1 *eq*) en DCM (12 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas y se concentró bajo presión reducida. El aceite amarillo se absorbió en DCM (8 ml) y se añadió a una solución de 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (1,17 g, 6,48 mmol, 1 *eq*) y piridina (523 µl, 6,48 mmol, 1 *eq*) en DMF (8 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora, se vertió en H_2O (50 ml), se agitó a 20 °C durante 10 minutos, se filtró y el filtrado se secó bajo presión reducida. El producto crudo se trituró con éter de petróleo:MTBE 1:1 (20 ml) a 20ºC durante 20 minutos para obtener **el Intermediario 6** (1,3 g, 51 % de rendimiento, pureza 88 %) como un sólido amarillo; RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 4,21 (d, *J=2,5 Hz, 2 H) 3,54 (tt, J=10,7, 4,2 Hz, 1 H) 2,82 (t, J=2,4 Hz, 1 H) 2,5*

(tt, J=11,8, 3,6 Hz, 1 H) 2,12 - 2,23 (m, 2 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 1,54 - 1,69 (m, 2 H) 1,25 - 1,38 (m, 2 H).

R7. Síntesis del Intermediario 7

Esquema A7.



***1.20 Preparación del compuesto* 7B**

[00580] Se añadió i-PrMgCl.LiCl 1,3 M (18,4 ml, 9 *eq*) por goteo a DIPA (3,76 ml, 26,6 mmol, 10 *eq*) y la mezcla se agitó a 10 °C durante 3 horas. Se añadió una solución del **compuesto 7A** (400 mg, 2,66 mmol, 1 *eq*) y ácido 2-cloroacético (899 µl, 7,99 mmol, 3 *eq*) en THF (9 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h y luego se calentó a 10 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCI 1M (30 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 7B** (372 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ 4,44 - 4,35 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,34 (s, 6H).

1.21 Preparación del Intermediario 7

[00581] Se calentó una mezcla del **compuesto 7B** (280 mg, 1,66 mmol, 1 *eq*) y 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (299 mg, 1,66 mmol, 1 *eq*) en EtOH (4 ml) a 80 °C durante 24 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc a 10 °C durante 10 minutos para obtener un sólido blanco. El sólido se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió $NaHCO_3$ 1 M (995 µl). La mezcla se agitó a 65 °C durante 0,5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con H_2O a 15 °C durante 10 minutos para obtener **el Intermediario 7** (183 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ 7,88 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,35 (s, 6H).

[00582] Los intermediarios de la **tabla 7.1** fueron preparados mediante los procedimientos representados en **el esquema A7**.

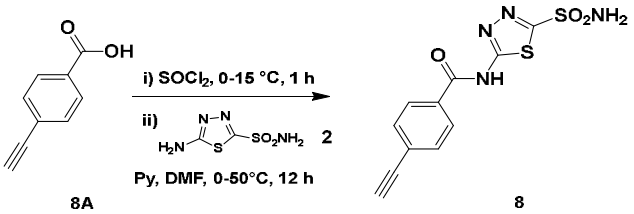
Tabla 7.1.

Intermedio	Estructura	m/z
7.1		[M+H]: 337,1

[00583]

R8. Síntesis del Intermediario 8

Esquema A8.

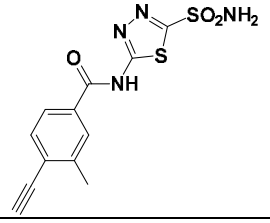
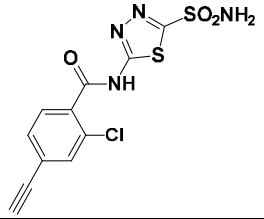


1.22 Preparación del Intermediario 8

[00584] **El compuesto 8A** (2,0 g, 13,7 mmol, 1 *eq*) se añadió a $SOCl_2$ (20 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión y fue absorbida en DMF (20 ml):piridina (2,21 ml, 27,3 mmol, 2 *eq*). Se añadió 5-amino-1,3,4-tiodiazol-2-sulfonamida (2,25 g, 13,7 mmol, 1 *eq*) a 0 °C y la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. El producto crudo se trituró con H_2O a 15 °C durante 10 minutos y se trituró con EtOAc a 15 °C durante 10 minutos para obtener el **Intermediario 8** crudo (4,2 g) como un sólido amarillo; LCMS [M+H]: 309,0; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,85 - 13,34 (m, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,14 (br d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,68 (br d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,59 - 4,42 (m, 1H).

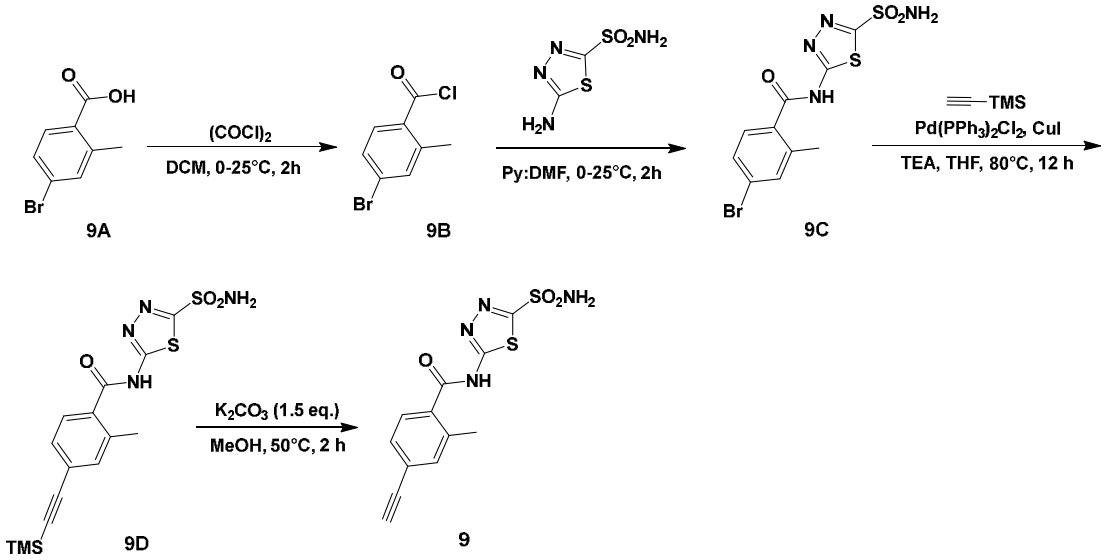
[00585] Los intermediarios de la **tabla 6.1** se prepararon mediante los procedimientos representados en **el esquema A8**.

Tabla 6.1.

Intermedio	Estructura	m/z
8.1		[M+H]: 323,2
8.2		[M+H]: 342,9/344,9

A9. Síntesis del Intermediario 9

Esquema A9.



***1.23 Preparación del compuesto* 9B**

[00586] A una solución del **compuesto 9A** (2,50 g, 11,6 mmol, 1 *eq*) en DCM (50 ml) se añadió $(COCl)_2$ (5,09 ml, 58,1 mmol, 5 *eq*) y DMF (1,5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se repitió. Las dos reacciones se combinaron y concentraron bajo presión reducida para obtener el **compuesto 9B** crudo (5,4 g) como un aceite amarillo que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

***1.24 Preparación del compuesto* 9C**

[00587] A una solución de 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (2,97 g, 16,5 mmol, 1 *eq*) en DMF (54 ml) se añadió piridina (1,33 ml, 16,5 mmol, 1 *eq*). Se añadió una solución del **compuesto 9B** (2,69 g, 11,5 mmol, 0,7 *eq*) en DMF (10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se repitió y se combinó. La mezcla de reacción se vertió en H2O (100 ml) y se extrajo en EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), secaron (Na_2SO_4) se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo fue purificado por *HPLC-prep* (columna: Phenomenex luna C18 (250*70mm, 15 um); fase móvil: [H_2O (0,1 % TFA)-ACN]; gradiente: 24 %-54 % B durante 28,0 min) para dar **el compuesto 9C** (3,0 g, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M+2H]: 379,0.

***1.25 Preparación del compuesto* 9D**

[00588] A una solución del **compuesto 9C** (1,2 g, 3,18 mmol, 1 *eq*) en THF (24 ml) se añadió $Pd(PPh3)_2Cl_2$ (223 mg, 318 µmol, 0,1 *eq*), CuI (121 mg, 636 µmol, 0,2 *eq*), TEA (2,53 ml, 18,2 mmol) y etil(trimetil)silano (1,32 ml, 9,54 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para dar **al compuesto 9D** (2,4 g, 83 % de rendimiento, 87 % de pureza) como sólido amarillo; LCMS [M+H]: 395,2.

1.26 Preparación del Intermediario 9

[00589] A una solución del **compuesto 9D** (2,0 g, 5,07 mmol, 1 *eq*) en MeOH (40 ml) se añadió K_2CO_3 (1,05 g, 7,60 mmol, 1,5 *eq*) a 50 °C, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se ajustó a

pH=3 con HCl1M, el sólido se filtró y el filtrado se concentró para obtener **el intermedio 9** (1,4 g, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo que se usó directamente en la siguiente reacción; LCMS [M+H]: 323,1; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,52 (br s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 2,40 (s, 3H).

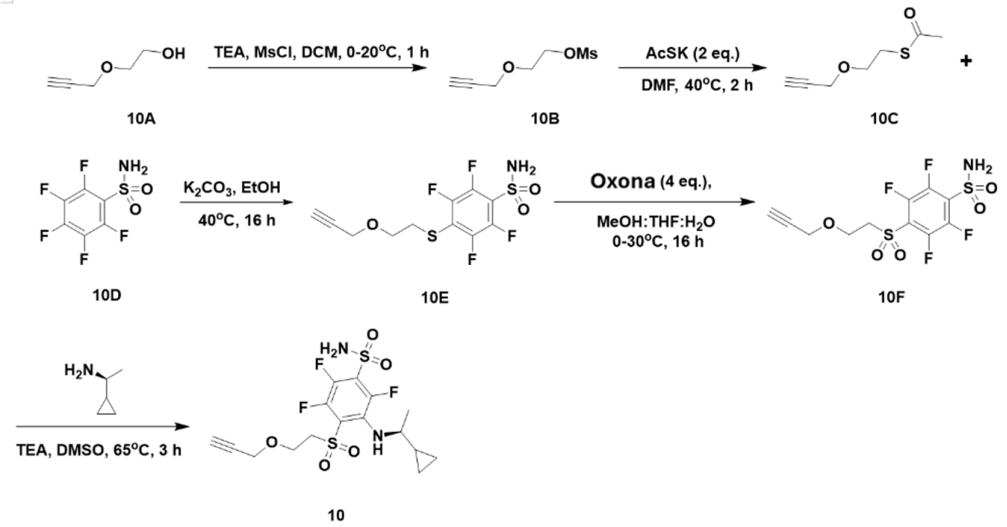
[00590] Los intermediarios de la **tabla 6.2** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema A9**.

Tabla 6.2.

Intermedio	Estructura	m/z
9.1		[M+H]: 343,2/345,1

A10. Síntesis del Intermediario 10

Esquema A10.



***1. 27 Preparación del compuesto* 10B**

[00591] A una solución del **compuesto 10A** (10 g, 99,9 mmol, 1 *eq*) en DCM (100 ml) se añadieron TEA (27,8 ml, 200 mmol, 2 *eq*) y MsCl (11,6 ml, 150 mmol, 1,5 *eq*) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ (50 ml), NH_4Cl (50 ml), H_2O (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener **el compuesto 10B** (17,8 g, del 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo; RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,44 - 4,36 (m, 2H), 4,25 - 4,17 (m, 2H), 3,85 - 3,73 (m, 2H), 3,10 - 3,03 (m, 3H), 2,52 - 2,42 (m, 1H).

***1.28 Preparación del compuesto* 10C**

[00592] A una solución del **compuesto 10B** (17,8 g, 99,9 mmol, 1 *eq*) en DMF (200 ml) se añadió etanotioato de potasio (22,8 g, 200 mmol, 2 *eq*) a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se

agitó a 40 °C durante 2 horas. El residuo se disolvió en EtOAc (500 ml), se lavó con H_2O (2 × 100 ml) y salmuera (2 ×100 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 10C** (9,2 g, 58 % de rendimiento) como un líquido amarillo claro; RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,66 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,11 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,44 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H).

***1.29 Preparación del compuesto* 10E**

[00593] A una solución del **compuesto 10C** (7,11 g, 44,9 mmol, 1 *eq*) y el **compuesto 10D** (11,1 g, 44,9 mmol, 1 *eq*) en EtOH (100 ml) se añadió K_2CO_3 (31,1 g, 225 mmol, 5 *eq*) a 20 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (160 ml) y extraída con EtOAc (3 × 400 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 10E** (6,4 g, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 344,0. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 2H), 4,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,64 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,38 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,24 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H).

***1.30 Preparación del compuesto* 10F**

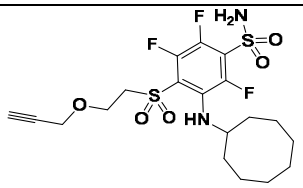
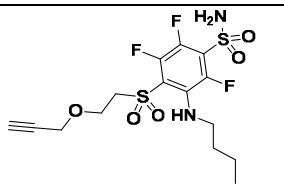
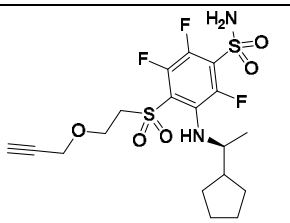
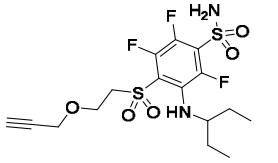
[00594] A una solución del **compuesto 10E** (2,0 g, 5,83 mmol, 1 *eq*) en MeOH (24 ml) y THF (8 ml) se añadió Oxona (14,3 g, 23,3 mmol, 4 *eq*) en H_2O (16 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (30 ml) y extraída con DCM (2 × 50 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo: EtOAc) para obtener **el compuesto 10F** (1,4 g, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M-H]: 373,9; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 2H), 4,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,96 - 3,90 (m, 2H), 3,89 - 3,84 (m, 2H), 3,36 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H).

1.31 Preparación del Intermediario 10

[00595] A una solución del **compuesto 10F** (1,2 g, 3,20 mmol, 1 *eq*) en DMSO (12 ml) se añadió TEA (890 µl, 6,39 mmol, 2 *eq*) y (*S*)-1-ciclopropiletan-1-amina (408 mg, 4,80 mmol, 1,5 *eq*) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 65 °C durante 3 horas. El residuo fue diluido con H_2O (30 ml) y extraído con DCM (3 × 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: EtOAc) para obtener **el Intermediario 10** (840 mg, 60 % de rendimiento) como un aceite amarillo; LCMS [M-H]: 439,3; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 2H), 6,51 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 4H), 3,39 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,14 (td, *J* = 6,4, 8,4 Hz, 1H), 1,29 - 1,08 (m, 5H), 0,97 - 0,78 (m, 1H), 0,51 - 0,35 (m, 2H), 0,28 - 0,14 (m, 2H).

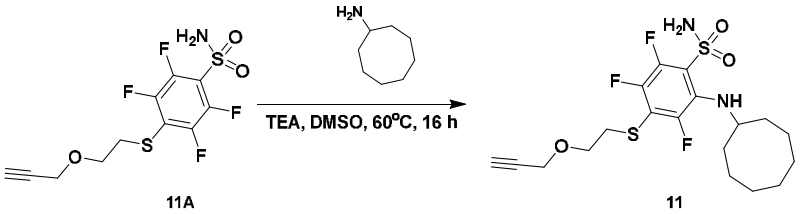
Los intermediarios de la **tabla 6.3** se prepararon mediante los procedimientos descritos en **el Esquema A10**.

Tabla 6.3.

Intermediario	Estructura	m/z	RMN de 1 H
10.1		[M-H]⁻ 481,4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 2H), 6,60 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 4H), 3,78 (br dd, *J* = 3,8, 7,8 Hz, 1H), 3,38 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,74 - 1,43 (m, 12H)
10.2		[M-H]⁻ 427,0	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,26 (br s, 2H), 6,56 (br t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 2H), 3,90 - 3,79 (m, 3H), 3,38 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,37 - 3,26 (m, 2H), 1,63 - 1,48 (m, 2H), 1,43 - 1,26 (m, 2H), 1,01 - 0,84 (m, 3H)
10.3		[M-H]⁻ 467,4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,31 (s, 2H), 6,53 (br d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,07 - 4,03 (m, 2H), 3,84 (s, 4H), 3,65 - 3,54 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 1,95 - 1,45 (m, 7H), 1,35 - 1,21 (m, 2H), 1,14 - 1,07 (m, 3H).
10.4		[M-H]⁻ 441,3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,31 (br s, 2H), 6,49 (br d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,61 - 3,48 (m, 1H), 3,38 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 1,63 - 1,38 (m, 4H), 0,97 - 0,82 (m, 6H).

A11. Síntesis del Intermediario 11

Esquema A11.

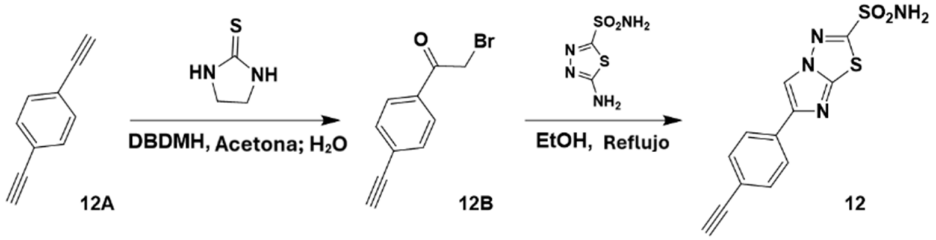


***1.32 Preparación del Intermediario* 11**

[00596] A una solución del **compuesto 11A** (1,7 g, 4,95 mmol, 1 *eq*) en DMSO (17 ml) se añadió TEA (1,38 ml, 9,90 mmol, 2 *eq*) y ciclooctanamina (1,26 g, 9,90 mmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas, se diluyó con H_2O (40 ml) y extrajo con EtOAc (2 × 40 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: EtOAc) para obtener **el Intermediario 11** (1,4 g, 63 % de rendimiento) como un aceite amarillo; LCMS [M-H]: 449,4; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 2H), 6,38 - 6,25 (m, 1H), 4,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,71 (br dd, *J* = 3,8, 7,8 Hz, 1H), 3,61 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,38 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,17 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,87 - 1,74 (m, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 2H), 1,57 - 1,37 (m, 2H), 1,57 - 1,37 (m, 10H).

A12. Síntesis de Intermediario 12

Esquema A12.



1.33 Preparación del compuesto 12B

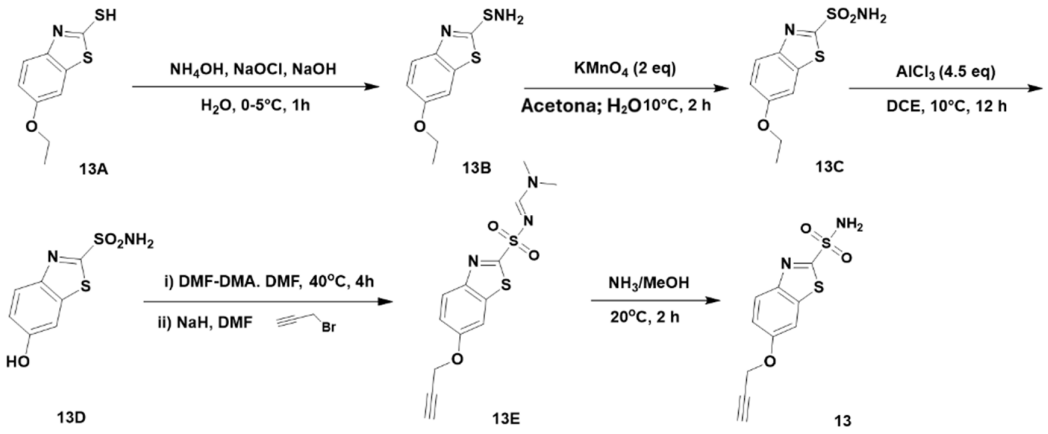
[00597] A una solución del **compuesto 12A** (4,0 g, 31,7 mmol, 1 *eq*) en acetona (160 ml) y H_2O (2,8 ml) se añadió DBDMH (9,07 g, 31,7 mmol, 1 *eq*) y imidazolidina-2-tiona (486 mg, 4,76 mmol, 0,15 *eq*) a 25 °C. La reacción se agitó a 45 °C durante 12 horas, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo: EtOAc) para obtener **el compuesto 12B** (3,8 g, 54 % de rendimiento) como un sólido amarillo; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,96 (2 H, d, *J=8,44 Hz) 7,61 (2 H, d, J=8,44 Hz) 4,44 (2 H, s) 3,30 (1 H, s).*

1.34 Preparación del Intermediario 12

[00598] A una solución del **compuesto 12B** (1,9 g, 8,52 mmol, 1 *eq*) en EtOH (19 ml) se añadió 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (1,53 g, 8,52 mmol, 1 *eq*) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. El procedimiento se repitió. Los dos lotes fueron combinados y filtrados. El filtrado fue recogido y purificado mediante *HPLC-prep* (columna: Phenomenex Titank C18 Bulk 250*70mm 10u; fase móvil: [H_2O(0,1 %TFA)-ACN]; gradiente: 25 %-65 % B durante 20,0 min) para obtener **el Intermediario 12** (2,0 g, 39 % de rendimiento) como un sólido amarillo; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,96 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 7,97 – 7,88 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,25 (s, 1H).

A13. Síntesis del Intermediario 13

Esquema A13.



1.35 Preparación del compuesto 13B

[00599] A una solución del **compuesto 13A** (2,0 g, 9,47 mmol, 1 *eq*) y NaOH (398 mg, 9,94 mmol, 1,05 *eq*) en H_2O (24 ml) se añadió $NH_3.H_2O$ (7,24 ml, 52,6 mmol, pureza 28 %, 5,6 *eq*) por goteo. Se

añadió NaClO (3,44 ml, 2,93 mmol, 5,3 % de pureza) por goteo a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0-5 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con H_2O (3 ml) para obtener el **compuesto 13B** crudo (2,78 g) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 227,0; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,03 - 6,95 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,13 - 4,02 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

1.36 Preparación del compuesto 13C

[00600] A una solución del **compuesto 13B** (2,78 g, 12,3 mmol, 1 *eq*) en acetona (60 ml) y H_2O (60 ml) se añadió una solución de $KMnO_4$ (3,88 g, 24,6 mmol, 2 *eq*) en H_2O (90 ml) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 2 horas. La mezcla se trató con carbón activado y NaOH 10 N (4 ml), se agitó durante 30 minutos, se filtró y lavó con EtOAc (50 ml). Al filtrado se añadió H_2O (50 ml), la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: EtOAc) para obtener **el compuesto 13C** (2,1 g, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 259,0; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 2H), 8,03 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

1.37 Preparación del compuesto 13D

[00601] A una mezcla del **compuesto 13C** (2,5 g, 9,68 mmol, 1 *eq*) en DCE (39 ml) se añadió $AlCl_3$ (2,38 ml, 43,6 mmol, 4,5 *eq*) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con H_2O (6 ml) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 13D** (2,13 g, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 230,9; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,22 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H).

1.38 Preparación del compuesto 13E

[00602] A una solución del **compuesto 13D** (0,5 g, 2,17 mmol, 1 *eq*) en DMF (5 ml) se añadió **DMF-DMA** (1,91 ml, 14,4 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en DMF (5 ml), NaH (130 mg, 3,26 mmol, 60 % de pureza, 1,50 *eq*) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió 3-Bromoprop-1-ino (373 µl, 3,46 mmol, 1,59 *eq*) en DMF (0,5 ml) a 0 °C, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y el residuo se vertió en una mezcla de agua (5 ml) y EtOAc (5 ml). La mezcla se filtró, se recogió la torta del filtrado, se disolvió en DCM (10 ml), y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 × 8 ml). El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH) para obtener **el compuesto 13E** (240 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido marrón; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,37 (s, 1 H), 8,06 (br d, *J=9,0 Hz, 1 H), 7,74 - 7,88 (m, 1 H), 7,28 (br dd, J=9,01, 2,00 Hz, 1 H), 4,92 (br d, J=1,75 Hz, 2 H), 3,63 (s, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H).*

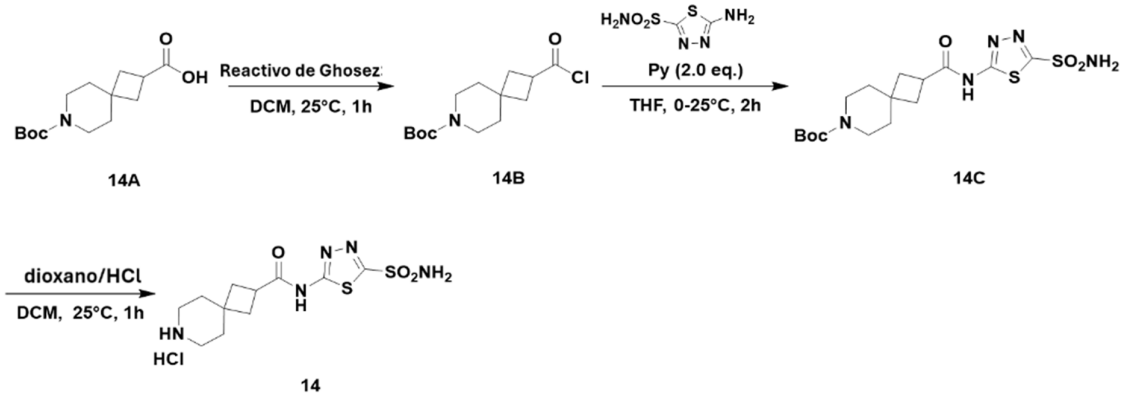
1.39 Preparación del Intermediario 13

[00603] Se agitó durante 2 horas una solución del **compuesto 13E** (0,24 g, 742 µmol, 1 *eq*) en NH_3/MeOH (10 ml) a 20 °C. La mezcla se ajustó a pH = 2 con HCl concentrado y bajo presión reducida.

El sólido se trituró con agua-hielo (5 ml), se filtró y se concentró para obtener **el Intermediario 13** (0,16 g, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo; LCMS [M+H]: 269,0.

A14. Síntesis del Intermediario 14

Esquema A14.



1.40 Preparación del compuesto 14B

[00604] A una solución del **compuesto 14A** (20 g, 74,3 mmol, 1 *eq*) en DCM (300 ml) se añadió reactivo de Ghosez (11,8 ml, 89,1 mmol, 1,2 *eq*), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar **el compuesto 14B** (21 g, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

1.41 Preparación del compuesto 14C

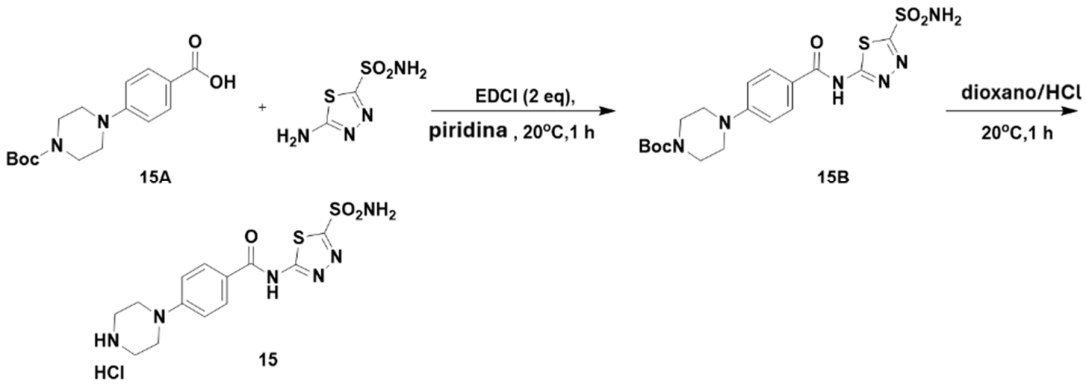
[00605] A una solución de 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (12,5 g, 70 mmol, 1 *eq*) en THF (200 ml) se añadió piridina (11,2 ml, 139 mmol, 2 *eq*). Se añadió una solución del **compuesto 14B** (20 g, 69,5 mmol, 1 *eq*) en THF (20 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), secaron (Na_2SO_4) se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter de petróleo:EtOAc (200 ml), se agitó durante 5 minutos, se filtró y la torta del filtrado fue recogida para obtener **el compuesto 14C** (24 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,91 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,30 - 3,24 (m, 2H), 3,23 - 3,10 (m, 2H), 2,12 - 1,97 (m, 4H), 1,58 - 1,49 (m, 2H), 1,47 - 1,31 (m, 11H).

1.42 Preparación del Intermediario 14

[00606] A una solución del **compuesto 14C** (25 g, 57,9 mmol, 1 *eq*) en DCM (500 ml) se añadió HCl:dioxano 4 M (579 ml, 40 *eq*), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el **Intermediario 14** (26 g) en crudo , como un sólido blanco; LCMS [M-H]: 330,2; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,02 (br s, 1H), 9,15 - 8,86 (m, 2H), 3,48 - 3,34 (m, 1H), 3,05 - 2,81 (m, 4H), 2,21 - 1,97 (m, 4H), 1,86 - 1,62 (m, 4H).

A15. Síntesis del Intermediario 15

Esquema A15.



1.43 Preparación del compuesto 15B

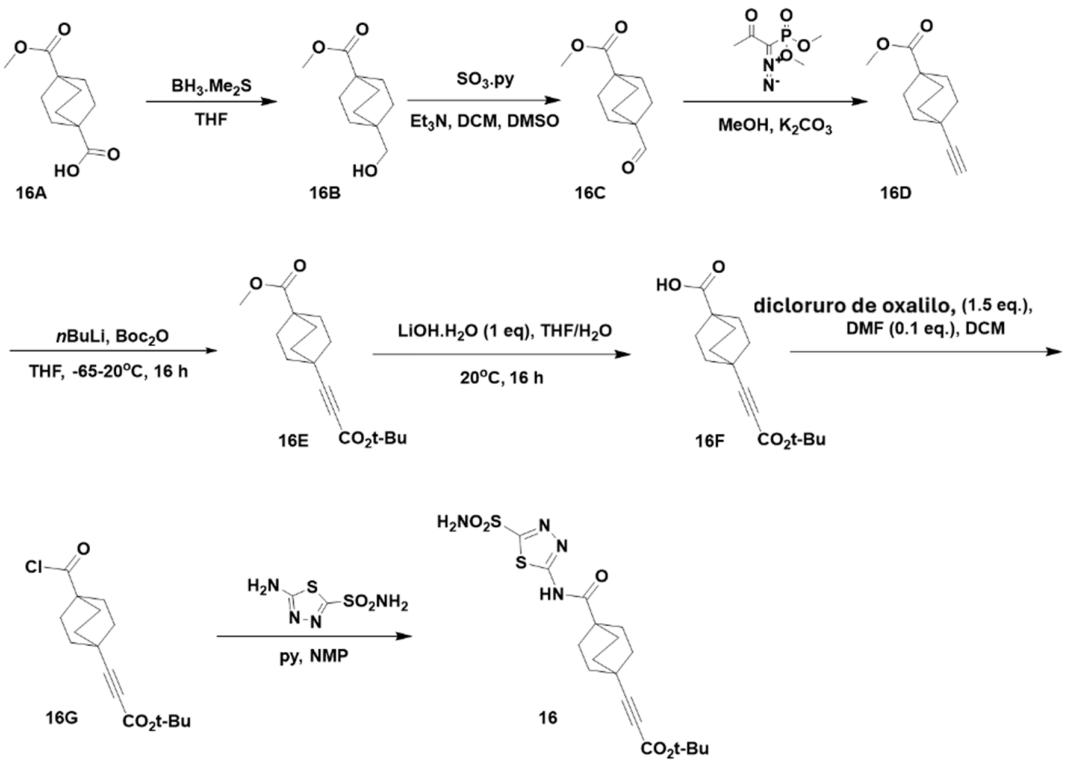
[00607] A una solución del **compuesto 15A** (3,0 g, 9,8 mmol, 1 *eq*) y 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (3,53 g, 19,6 mmol, 2 *eq*) en piridina (12 ml) se añadió EDCI (3,75 g, 19,6 mmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora y se concentró bajo presión reducida. El sólido se lavó con MeOH (3 × 30 ml), la mezcla fue filtrada y la torta del filtrado se secó a presión reducida para obtener **el compuesto 15B** como sólido amarillo; LCMS [M+H]: 469,2; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,14 (br s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,07 (br d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (br d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,53 - 3,30 (m, 8H), 1,42 (s, 9H).

1.44 Preparación del Intermediario 15

[00608] Se agitó a 20 °C una solución del **compuesto 15B** (2,8 g, 5,98 mmol, 1 *eq*) en HCl/dioxano (28 ml) a 20 °C durante 1 hora y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con MTBE para dar **el Intermediario 15** como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 369,2; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,36 - 13,04 (m, 1H), 9,49 (br s, 2H), 8,34 (s, 2H), 8,10 (br d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (br d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,70 - 3,59 (m, 4H), 3,19 (br s, 4H).

A16. Síntesis del Intermediario 16

Esquema A16.



1.45 Preparación del compuesto 16B

[00609] **El Compuesto 16A** (20 g, 94,2 mmol, 1 *eq*) fue absorbido en THF (200 ml). La mezcla desgasificada y se purgó con nitrógeno 3 veces, se enfrió a 0 °C, se añadió 10 M de borano metilsulfanilmetano (23,6 ml, 2,5 *eq*) durante 15 minutos. La reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo MeOH (200 ml) a 20 °C y se concentró bajo presión reducida para obtener el **compuesto 16B** crudo (18,7 g) como un aceite incoloro; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,35 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,02 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,75 - 1,57 (m, 6H), 1,42 - 1,27 (m, 6H).

1.46 Preparación del compuesto 16C

[00610] A una solución del **compuesto 16B** (18,7 g, 94,2 mmol, 1 *eq*) en DCM (160 ml) se añadió TEA (131 ml, 942 mmol, 10 *eq*) a 20 °C. Piridina;trióxido de azufre (45 g, 283 mmol, 3 *eq*) se disolvió en DMSO (100 ml), se agitó durante 15 minutos a 20 °C y luego se añadía a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas, se diluyó con DCM (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 × 200 ml) y salmuera (2 × 200 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener el **compuesto 16C** crudo (18,5 g) como un aceite amarillo; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,80 - 1,68 (m, 6H), 1,64 - 1,54 (m, 6H).

1.47 Preparación del compuesto 16D

[00611] A una solución del **compuesto 16C** (18,5 g, 94,2 mmol, 1 *eq*) en MeOH (185 ml) se añadió K_2CO_3 (26,0 g, 188 mmol, 2 *eq*) y 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propano-2-ona (21,7 g, 113 mmol, 1,2 *eq*) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (150 ml)

se extrajo con MTBE (3 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), secaron (Na_2SO_4) se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: EtOAc) para obtener **el compuesto 16D** (14 g, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,56 (s, 3H), 2,89 (s, 1H), 1,70 (s, 12H).

1.48 Preparación del compuesto 16E

[00612] **El compuesto 16D** (5,0 g, 26,0 mmol, 1 *eq*) fue absorbido en THF (500 ml). La suspensión se desgasificó bajo presión reducida y se purgó con nitrógeno varias veces. La solución se enfrió por debajo de -65 °C y se añadió n-BuLi 2,5 M (12,5 ml) durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -65 °C durante 30 minutos y luego se añadió Boc_2O (6,27 ml, 27,3 mmol) a -65 °C. La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y luego se añadió NH_4Cl (50 ml) y se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 minutos. La fase acuosa fue extraída con EtOAc (3 × 200 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, **éter de petróleo: EtOAc)** para obtener **el compuesto 16E** (2,4 g, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,57 (s, 3H), 1,80 - 1,66 (m, 12H), 1,41 (s, 9H).

1.49 Preparación del compuesto 16F

[00613] A una mezcla del **compuesto 16E** (2,20 g, 7,52 mmol, 1 *eq*) en THF (20 ml) y H_2O (5 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (316 mg, 7,52 mmol, 1 *eq*) a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml). La fase acuosa ajustada con HCl 1M a pH = 4-5 y se extrajo con EtOAc (2 × 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un **compuesto de 16F** (1,5 g, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M-H]: 277,1; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,14 (br s, 1H), 1,72 (q, *J* = 9,6 Hz, 12H), 1,42 (s, 9H).

1,50 Preparación del compuesto 16G

[00614] A una mezcla del **compuesto 16F** (650 mg, 2,34 mmol, 1 *eq*) en DCM (8 ml) se añadió cloruro de oxalilo (307 µl, 3,50 mmol, 1,5 *eq*) y DMF (18 µl, 234 µmol) a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora se concentró bajo presión reducida para obtener el **compuesto 16 G crudo** (1,39 g) como un sólido blanco.

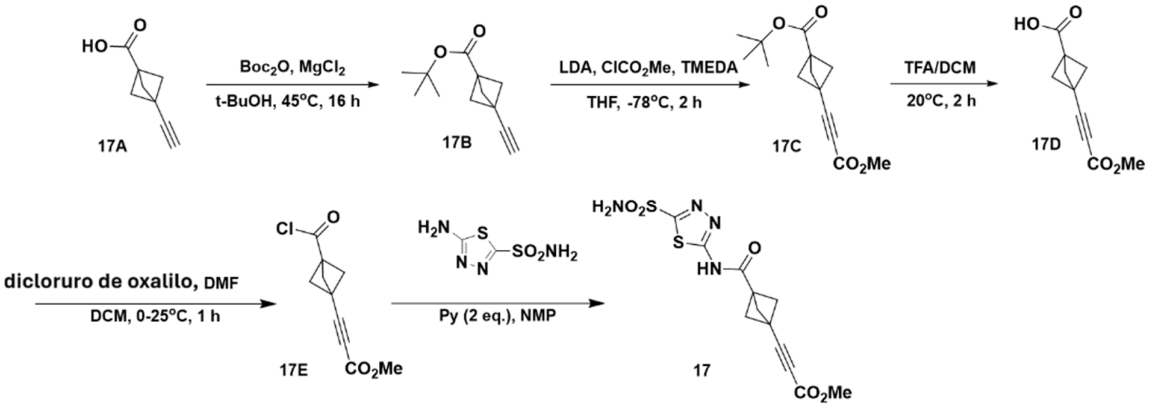
1.51 Preparación del Intermediario 16

[00615] A una mezcla de 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (838 mg, 2,32 mmol, 1 *eq*) en NMP (8 ml) se añadió piridina (375 µl, 4,65 mmol) y el **compuesto 16G** (690 mg, 2,32 mmol, 1 *eq*) por goteo durante 30 minutos a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas, se añadió H_2O **(**40 ml) a **20 °C,** la mezcla fue filtrada y la torta de filtrado se secó bajo presión reducida. El producto crudo se lavó con MTBE (2 × 10 ml) para obtener el I**ntermediario 16** crudo (2,3 g) como

un sólido marrón claro; LCMS [M+H]: 441,1; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (br s, 1H), 8,30 (s, 2H), 1,91 - 1,74 (m, 12H), 1,49 - 1,33 (m, 9H).

A17. Síntesis del Intermediario 17

Esquema A17.



1.52 Preparación del compuesto 17B

[00616] A una solución del **compuesto 17A** (2,95 g, 21,7 mmol) en t-BuOH (50 ml) se añadió $MgCl_2$ (89 µl, 2,17 mmol) y Boc_2O (5,97 ml, 26 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 horas, se inactivó añadiendo $NaHCO_3$ (20 ml) a 25 °C, las capas orgánicas combinadas se lavaron con DCM **(**60 ml), secaron (Na_2SO_4) se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 17B** (5,0 g, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2,28 (s, 6H), 2,11 (s, 1H), 1,44 (s, 9H).

1.53 Preparación del compuesto 17C

[00617] LDA 2M (4,94 ml) se añadió lentamente a una solución del **compuesto 17B** (1,0 g, 4,94 mmol) en THF (100 ml) y TMEDA (75 µl, 494 µmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se añadió carbonocloridato de metilo (382 µl, 4,94 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo NH_4Cl **(**100 ml) a 20 °C durante 30 minutos, y se extrajo con EtOAc (2 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (SiO_2, EtOAc:Éter de petróleo) para obtener **el compuesto 17C** (5,3 g, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,77 (s, 3 H) 2,34 (s, 6 H) 1,43 (s, 9 H).

1.54 Preparación del compuesto 17D

[00618] Se agitó a 20 °C una solución del **compuesto 17C** (3,0 g, 12 mmol) en DCM (15 ml) y TFA (15 ml) durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **el compuesto 17D crudo** (4,4 g, TFA) como un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,78 (s, 3 H) 2,44 (s, 6 H).

1.55 Preparación del compuesto 17E

[00619] A una solución del **compuesto 17D** (3,3 g, 17,0 mmol) en DCM (33 ml) se añadió DMF (131 µl, 1,70 mmol). Se añadió dicloruro de oxalilo (1,79 ml, 20,4 mmol) a 0 °C, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora y se concentró bajo presión reducida para obtener **el compuesto 17E** (3,6 g, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco.

1.56 Preparación del Intermediario 5

[00620] A una solución del **intermediario 17E** (3,1 g, 16,9 mmol) en NMP (60 ml) se añadió Py (2,73 ml, 34 mmol). Se añadió a la mezcla 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (3,6 g, 16,9 mmol) en NMP (60 ml) a la mezcla bajo N_2 a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora, el producto crudo se trituró con H_2O a 25 °C durante 15 minutos y se filtró. El filtro se concentró bajo presión reducida para obtener **el Intermediario 17** (4,0 g, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS $[M+H]^+$ = 357,2; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 (br s, 1H), 8,34 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,52 (s, 6H).

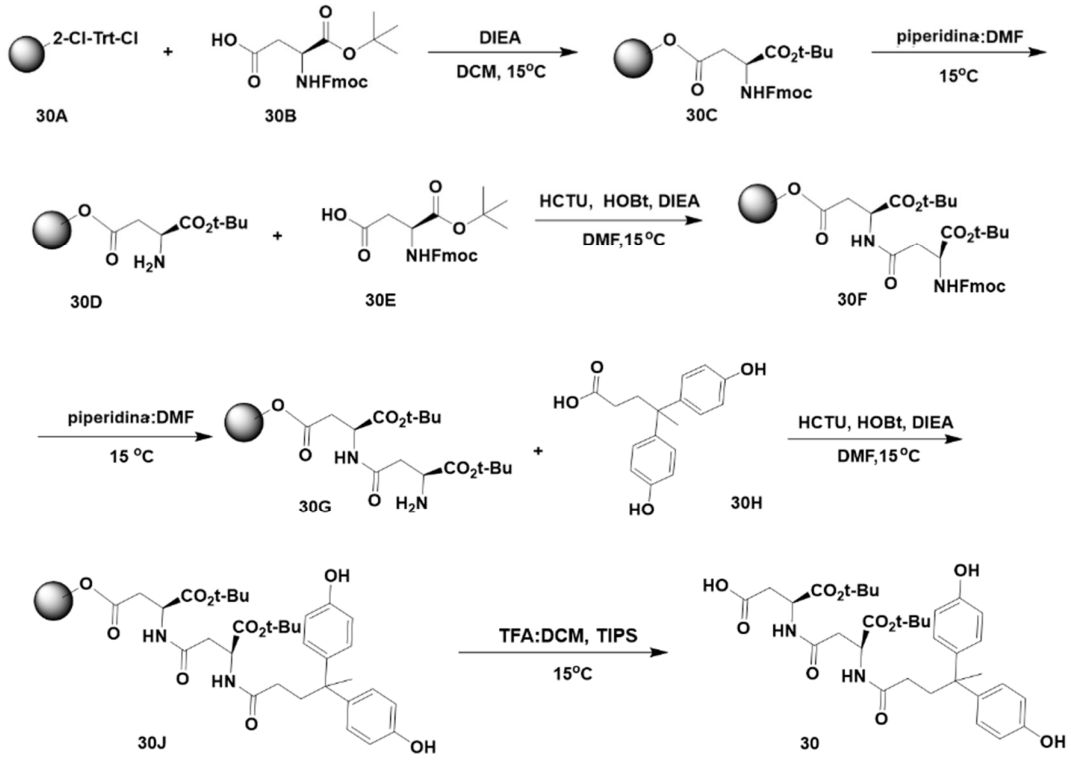
Los intermediarios de la **tabla 6.4** se prepararon según los procedimientos de la literatura.

Tabla 6.4.

Compuesto	Estructura
17.1	
17.2	
17.3	

B1. Síntesis del Intermediario 30

Esquema B1.



2.1 Síntesis del compuesto 30C

[00621] A una mezcla de **resina 2-Cl-Trt-Cl** (110 g, 110 mmol/g) en DCM (1000 ml) se añadió una solución del **compuesto 30B** (45,3 g, 110 mmol, 1 *eq*), DIEA (38,3 ml, 220 mmol, 2 *eq*) en DCM (500 ml) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción se filtró, la torta de filtrado se lavó con DCM (3 × 1000 ml), DMF (2 × 1000 ml), MeOH (3 × 1000 ml) y DMF (2 × 1000 ml), la resina se secó con nitrógeno con para dar **el compuesto 30C** que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

2.2 Síntesis del compuesto 30D

[00622] Se agitó a 15 °C durante 10 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno y una mezcla del **Compuesto 30D** en piperidina (200 ml) y se filtró la mezcla. El procedimiento se repitió cuatro veces: la torta de filtrado se lavó con DCM (2 × 1000 ml) y DMF (2 × 1000 ml), la resina se secó con nitrógeno para dar **el compuesto 30D** que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

2.3 Síntesis del compuesto 30F

[00623] Una mezcla del **compuesto 30E** (61,7 g, 150 mmol, 1,5 *eq*), HCTU (62,1 g, 150 mmol, 1,5 *eq*), HOBt (20,3 g, 150 mmol, 1,5 *eq*) y DIEA (29.6 ml, 170 mmol, 1.7 *eq*) en DMF (1000 ml) se agitó a 15 °C durante 30 min. La mezcla anterior se añadió a una solución del **Compuesto 30D** en DMF (1000 ml) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla se filtró, la torta de filtrado se lavó con DMF (1000 ml), DCM (3 × 1000 ml) y DMF (2 × 1000 ml), la resina se secó con nitrógeno para obtener el **compuesto 30F** que se usó directamente en la siguiente reacción.

2.4 Síntesis del compuesto 30G

[00624] Una mezcla del **compuesto 30F** en piperidina (200 ml) y DMF (800 ml) se agitó a 15 °C durante 10 min bajo una atmosfera de nitrógeno y la mezcla se filtró. Este procedimiento se repitió cuatro veces, la torta de filtrado se lavó con DCM (2 × 1000 ml) y DMF (2 × 1000 ml), la resina se secó con nitrógeno para obtener **el compuesto 30G** que se usó directamente en la siguiente reacción.

2.5 Síntesis del compuesto 30J

Una mezcla del compuesto **30H** (43,0 g, 150 mmol, 1,5 *eq*), HCTU (62,1 g, 150 mmol, 1,5 *eq*), HOBt (20,3 g, 150 mmol, 1,5 *eq*), DIEA (29,6 ml, 1,7 *eq*) en DMF (1000 ml) se agitó a 15 °C durante 30 min. La mezcla se añadió a una solución del Compuesto **30G** en DMF (1000 ml) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla se filtró, la torta de filtrado se lavó con DMF (1000 ml), DCM (3 × 1000 ml) y DMF (2 × 1000 ml). La resina se secó con nitrógeno para obtener **el compuesto 30J** que se usó directamente en la siguiente reacción.

2.6 Síntesis del compuesto 30

[00625] Una solución del **compuesto 30J** en DCM (1000 ml), TFA (10 ml) y TIPS (10 ml) se agitó a 15 °C durante 10 min. Este procedimiento se repitió tres veces para asegurar que se completa la escisión. La resina se lavó con THF (1000 ml), la mezcla se filtró, la capa orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ (34 g en 500 ml de H_2O), la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 30** (50 g) como un sólido amarillo; LCMS [M+H]: 629,5.

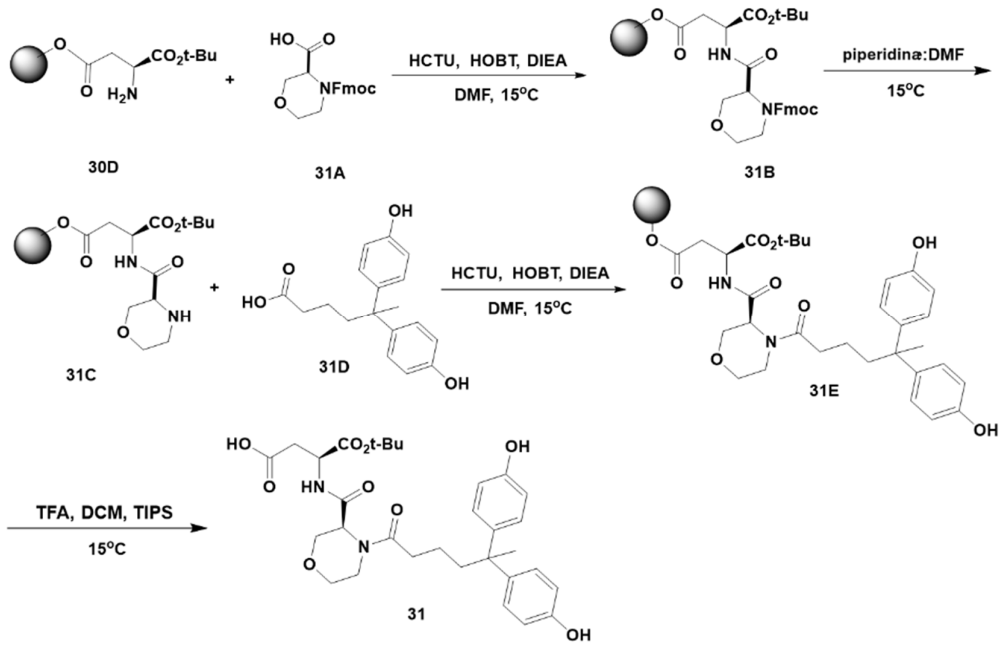
[00626] Los compuestos en la **tabla 7.1** se prepararon mediante los procedimientos ilustrados en el **Esquema B1**.

Tabla 7.1.

Intermediario	Estructura	m/z
30.1		[M+H]: 472,4
30.2		[M+H]: 348,1
30.3		[M+H]: 362,2
30.4		[M+H]: 513,5
30.5		[M+H]: 761,4

B2. Síntesis del Intermediario 31

Esquema B2.



2.9 Síntesis del compuesto 31B

[00627] Una mezcla del **compuesto 31A** (8,59 g, 24,3 mmol, 1,5 *eq*), HOBt (3.28 g, 24.3 mmol, 1.5 *eq*), HCTU (10.1 g, 24.3 mmol, 1.5 *eq*) y DIEA (4.80 ml, 27.5 mmol, 1.7 *eq*) en DMF (50 ml) se agitó a 15 °C durante 30 min. La mezcla se añadió a una solución del Compuesto **30D** en DMF (50 ml), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con DMF (100 ml), DCM (3 × 100 ml) y DMF (2 × 100 ml). La resina se secó con nitrógeno para obtener **el compuesto 31B** que fue usado directamente en la siguiente reacción.

2.10 Síntesis del compuesto 31C

[00628] Una mezcla del **compuesto 31B** en piperidina (20 ml) y DMF (80 ml) se agitó a 15 °C durante 10 min bajo una atmosfera de nitrógeno y la mezcla se filtró. El procedimiento se repitió cuatro veces. La torta se lavó con DCM (2 × 100 ml) y DMF (2 × 100 ml), la resina se secó con nitrógeno para obtener **el compuesto 31C** que fue usado directamente en la siguiente reacción.

2.11 Síntesis del compuesto 31E

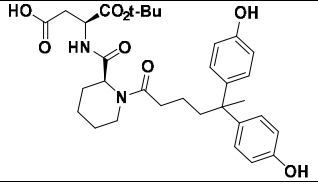
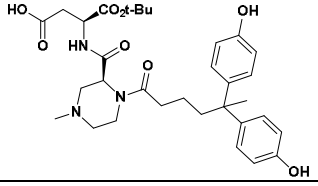
[00629] A una mezcla del **compuesto 31C** (3,1 g, 5,35 mmol, 1 *eq*) y **el compuesto 31D** (2,41 g, 8,03 mmol, 1,5 *eq*) en DMF (50 ml) se añadió DIEA (1,59 ml, 9,10 mmol, 1,7 *eq*), HOBt (1,09 g, 8,03 mmol, 1,5 *eq*) y HCTU (3,32 g, 8,03 mmol, 1,5 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se filtró. La torta se lavó con DMF (100 ml), DCM (3 × 100 ml) y DMF (2 × 100 ml). La resina se secó con nitrógeno para obtener **el compuesto 31B** que fue usado directamente en la siguiente reacción.

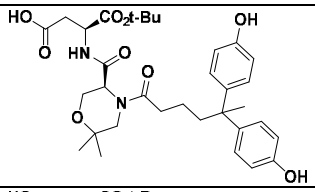
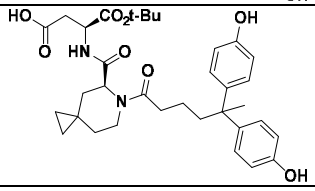
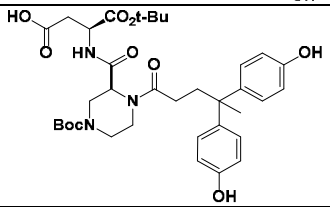
2.12 Síntesis del compuesto 31

[00630] A una solución del **compuesto 31E** (4,6 g, 5,34 mmol, 1 *eq*) en DCM (100 ml) se añadió TFA (1 ml) y TIPS (1 ml). La reacción se agitó durante 10 min a 15 °C y la mezcla se filtró. El procedimiento se repitió tres veces. Se añadió THF (100 ml) y se agitó durante 10 min a 15 °C. La mezcla se filtró, se lavó con $NaHCO_3$ (3,4 g en 50 ml de H_2O), la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 31** (1.4 g, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo; LCMS [M+H]: 585,3.

[00631] Los compuestos en la **table 7.2** se prepararon mediante los procedimientos ilustrados en el **Esquema B2**.

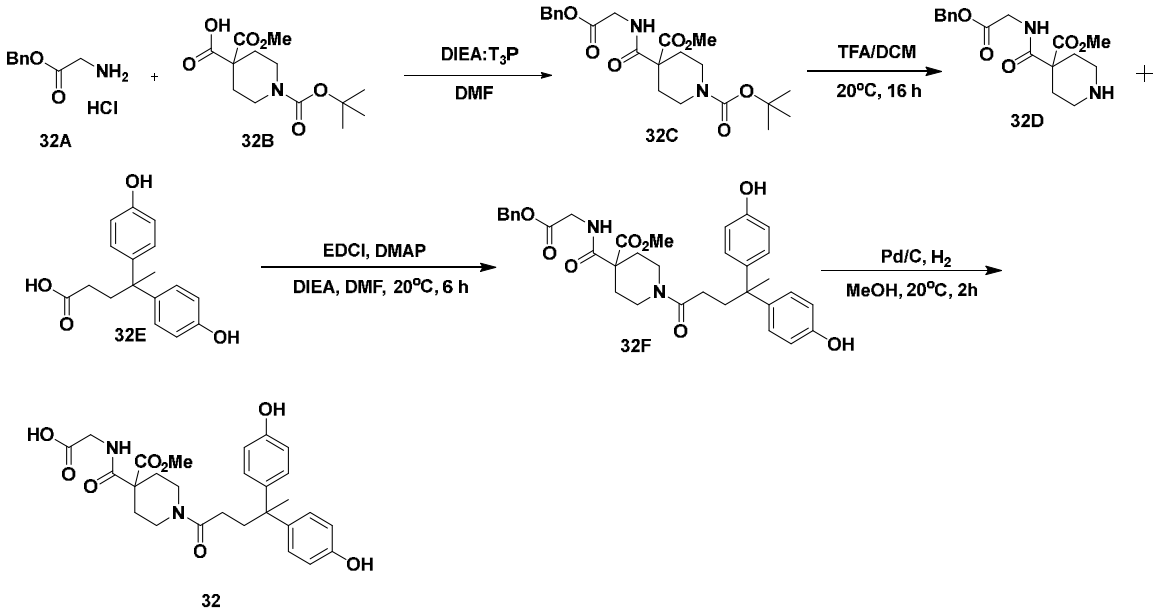
Table 7.2.

Compuesto	Estructura	m/z
31.1		[M+H]: 583,4
31.2		[M+H]: 598,5

Compuesto	Estructura	m/z
31.3		[M+H]: 613,4
31.4		[M+Na]: 631,4
31.5		[M+H]: 670,4

B3. Síntesis del Intermediario 32

Esquema B3.



2.13 Síntesis del compuesto 32C

[00632] A una mezcla del **compuesto 32B** (2,59 g, 9,02 mmol, 1,0 *eq*) y **el compuesto 32A** (2,0 g, 9,92 mmol, 1,1 *eq*) en DMF (30 ml) se añadió DIPEA (7,85 ml, 45,1 mmol, 5 *eq*) y T_3P (10,7 ml, 18.0 mmol, 50 % de pureza, 2 *eq*) a 20 °C bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (60 ml). LA fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 80 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 80 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (**éter de petróleo:EtOAc**) para obtener **el compuesto 32C** (4.0 g, 57 % de rendimiento, 56 % de pureza) como un aceite incoloro.

2.14 Síntesis del compuesto 32D

[00633] A una mezcla del **compuesto 32C** (3,30 g, 7,60 mmol, 1 *eq*) en DCM (30 ml) se añadió TFA (10 ml) en una porción a 20 °C bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16h y se concentró bajo presión reducida para obtener **el compuesto 32D** crudo (2.5 g) como un aceite incoloro; RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,47 – 7,27 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,28 – 3,14 (m, 4H), 2,46 – 2,24 (m, 4H).

2.15 Síntesis del compuesto 32F

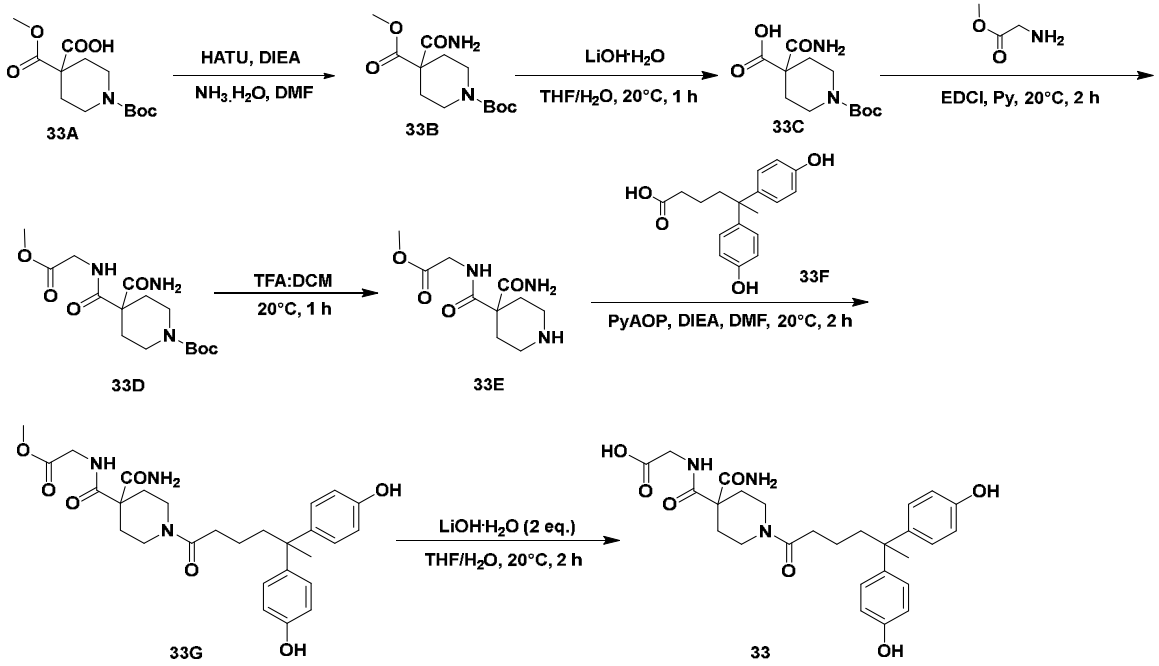
[00634] A una mezcla del **compuesto 32D** (2,4 g, 7,18 mmol, 1 *eq*) y **el compuesto 32E** (2,06 g, 7,18 mmol, 1 *eq*) en DCM (5 ml) se añadió DMAP (175 mg, 1,44 mmol, 0,2 *eq*), DIEA (5,00 ml, 28,7 mmol, 4 *eq*) y EDCI (2,06 g, 10,8 mmol, 1,5 *eq*) en una porción a 20 °C bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (80 ml), la fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 120 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 80 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 32F** (3.6 g, 69 % de rendimiento, 83 % de pureza) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,40 – 7,19 (m, 5H), 7,08 – 6,97 (m, *J* = 8,6 Hz, 4H), 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 5,13 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,55 – 3,40 (m, 2H), 3,11 (q, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,33 – 2,24 (m, 2H), 2,14 – 2,04 (m, 2H), 1,96 (br d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,55 (s, 3H).

2.16 Síntesis del compuesto 32

[00635] A una solución del **compuesto 32F** (3,2 g, 5,31 mmol, 1 *eq*) in MeOH (35 ml) se añadió Pd/C (600 mg, 5,31 mmol, 10 % de pureza, 1 *eq*) bajo una atmosfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla se agitó bajo una atmosfera de hidrógeno (15 psi) a 20 °C durante 2h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el **intermediario 32** (2,6 g, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 6,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 3,92 – 3,83 (m, 2H), 3,80 – 3,67 (m, 4H), 3,40 – 3,34 (m, 3H), 3,24 – 3,10 (m, 1H), 2,39 – 2,18 (m, 2H), 2,18 – 1,97 (m, 6H).

B4. Síntesis del Intermediario 33

Esquema B4.



2.17 Síntesis del compuesto 33B

[00636] A una solución del **compuesto 33A** (60 g, 209 mmol, 1 *eq*) en DMF (500 ml) se añadió HATU (83 g, 219 mmol, 1,1 *eq*) y DIEA (109 ml, 627 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h, $NH_3.H_2O$ (34.5 ml, 251 mmol, 1.2 *eq*) se añadió a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (4 × 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con (3 × 200 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener **el compuesto 33B** (60 g, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 – 7,14 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,52 – 3,39 (m, 2H), 3,10 (br s, 2H), 1,98 – 1,80 (m, 4H), 1,48 – 1,29 (m, 9H).

2.18 Síntesis del compuesto 33C

[00637] A una solución del **compuesto 33B** (50 g, 175 mmol, 1 eq) in THF (300 ml) y H_2O (100 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (14,7 g, 349 mmol, 2 *eq*) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1h y se concentró bajo presión reducida para remover los compuestos orgánicos. HCl 1N se añadió para ajustar la mezcla de reacción a pH=2-3, se filtró y concentró bajo presión reducida para obtener **el compuesto 33C** crudo (57 g) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 - 12,68 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 3,40 (ddd, J = 4,0, 6,2, 13,4 Hz, 2H), 3,15 (br d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,96 - 1,78 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

2.19 Síntesis del compuesto 33D

[00638] A una solución del **compuesto 33C** (55 g, 101 mmol, 1 *eq*) y glicinato de metilo (27,9 g, 111 mmol, 1,1 *eq*) en piridina (400 ml) se añadió EDCI (46,5 g, 121 mmol, 1,2 *eq*) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener **el compuesto 33D** crudo (66,5 g) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,30 - 6,99 (m, 2H), 3,82 (br d, J = 5,5 Hz,

2H), 3,62 (s, 3H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 3,16 (br s, 2H), 2,08 - 1,91 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

2.20 Síntesis del compuesto 33E

[00639] A una solución del **compuesto 33D** (60 g, 175 mmol, 1 *eq*) en DCM (300 ml) se añadió TFA (100 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1h y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo fue triturado con THF a 20 °C durante 10 min para obtener **el compuesto 33E** (53 g, 82 % de rendimiento, TFA) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 - 8,37 (m, 2H), 7,52 - 7,11 (m, 2H), 3,85 (br d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,11 (br s, 2H), 3,00 (br s, 2H), 2,24 (br d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 2H).

2.21 Síntesis del compuesto 33F

[00640] A una solución de ácido 5-oxohexanóico (92 ml, 768 mmol, 1 *eq*) en H_2O (24,9 ml, 1,38 mol, 1,8 *eq*) se añadió fenol (135 ml, 1.54 mol, 2 *eq*), La mezcla se enfrío a 0 °C, se añadió H_2SO_4 (73,7 ml, 1,38 mol, 1,8 *eq*) por goteo durante 15 min a 0 °C, la reacción se agitó a 50 °C durante 96 h, se vertió en agua (2000 ml) y se agitó durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 2000 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (6 × 1000 ml), fase acuosa combinada extraída con acetato de etilo (6 × 1000 ml), los orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/EtOAc) y adicionalmente se purificó por *HPLC-prep* (columna: Phenomenex Titank C18 Bulk 250*150mm 10u; fase móvil: [H_2O (10mM NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente:1 %-25 % B durante 20,0 min) para obtener **el compuesto 33F** (128 g, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M-H]: 299,0; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95 (br s, 1H), 9,13 (br s, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 6,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 2,16 (br t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,03 - 1,85 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,35 - 1,16 (m, 2H).

2.22 Síntesis del compuesto 33G

[00641] A una solución del **compuesto 33E** (40 g, 112 mmol, 1 *eq*, TFA) y **el compuesto 33F** (33.6 g, 112 mmol, 1 *eq*) en DMF (300 ml) se añadió DIEA (58.5 ml, 336 mmol, 3 *eq*) y PYAOP (61.3 g, 118 mmol, 1.1 *eq*) at 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2h, se añadió H_2O (600 ml) y luego la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 150 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener **el compuesto 33G** (60 g, 89 % de rendimiento, 87 % de pureza) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 - 9,07 (m, 2H), 8,15 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,04 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 4H), 6,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 3,83 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 3,17 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,29 - 2,21 (m, 2H), 2,07 - 1,90 (m, 4H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H).

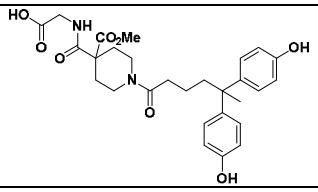
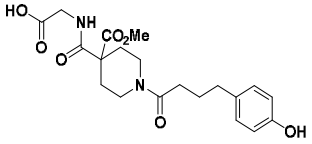
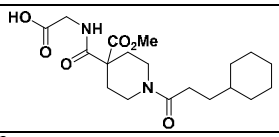
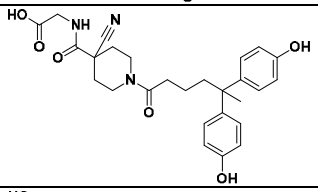
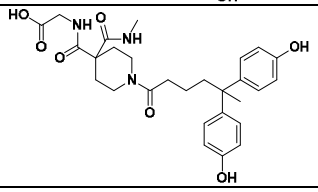
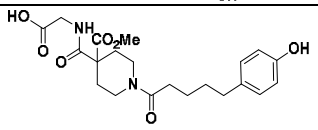
2.23 Síntesis del Intermediario 33

[00642] A una solución del **compuesto 33G** (40 g, 76,1 mmol, 1 eq) in THF (120 ml) y H_2O (40 ml) se añadió LiOH.H_2O (6,39 g, 152 mmol, 2 eq) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. LCMS mostró que el **compuesto 33G** se consumió por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para remover el THF. El pH se ajustó

a 2-3 con HCl 1N y se concentró bajo presión reducida para obtener el **intermediario 33** (36 g, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 - 13,19 (m, 1 H) 9,00 - 9,36 (m, 2 H) 8,09 (br t, J = 5,6 Hz, 1 H) 7,12 - 7,25 (m, 2 H) 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 4 H) 6,63 (d, J = 8,6 Hz, 4 H) 3,74 (br d, J = 5,75 Hz, 2 H) 3,57 - 3,66 (m, 1 H) 3,45 (br s, 1 H) 3,19 - 3,29 (m, 2 H) 2,24 (br t, J = 7,2 Hz, 2 H) 1,89 - 2,06 (m, 4 H) 1,74 - 1,87 (m, 2 H) 1,47 (s, 3 H) 1,17 - 1,30 (m, 2 H).

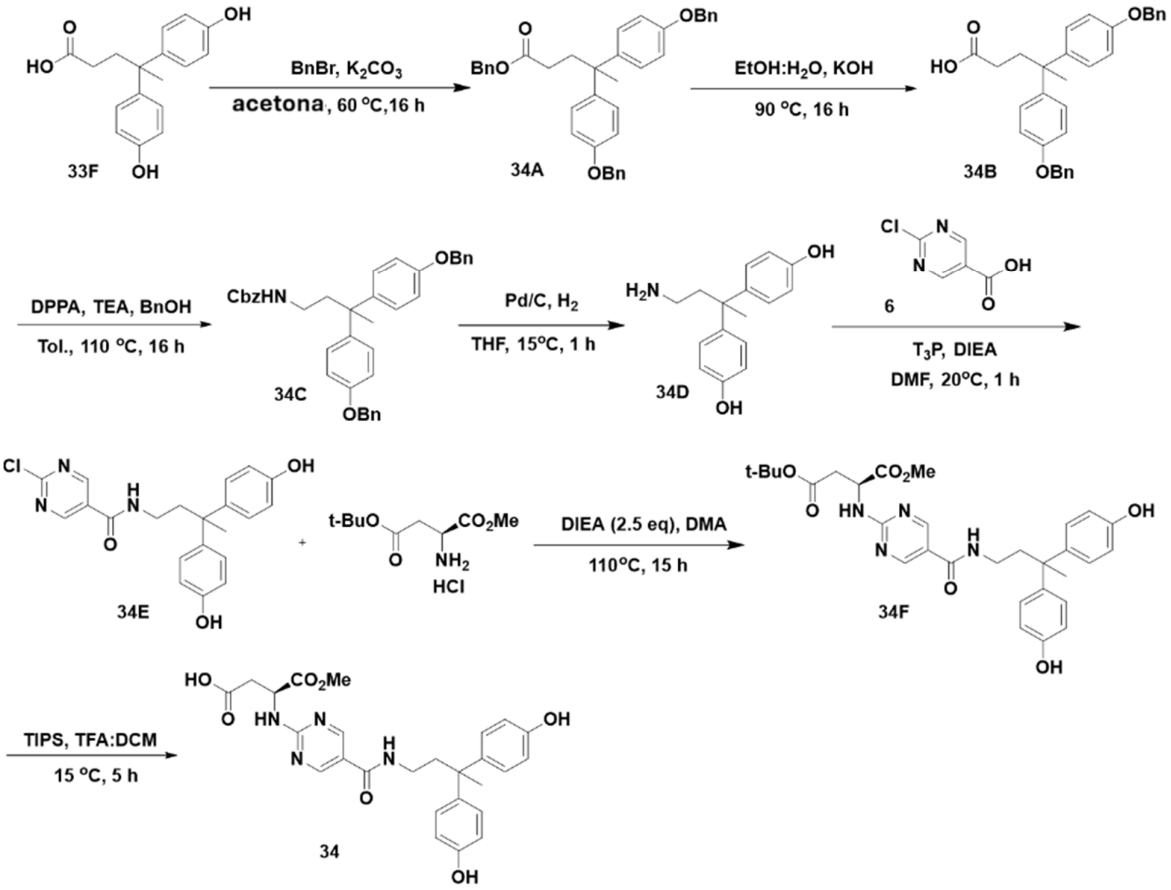
[00643] Los compuestos en la **tabla 7.3** se prepararon mediante los procedimientos ilustrados en el **Esquema B4**.

Tabla 7.3.

Compuesto	Estructura	m/z
33.1		[M+H]: 527,2
33.2		[M+H]: 407,3
33.3		[M+H]: 383,2
33.4		[M+H]: 494,2
33.5		[M+H]: 526,3
33.6		[M+H]: 421,3

B5. Síntesis del Intermediario 34

Esquema B5.



2.24 Síntesis del compuesto 34A

[00644] A una solución del **compuesto 33F** (15,0 g, 52,4 mmol, 1 *eq*) en acetona (150 ml) se añadió K_2CO_3 (43,4 g, 314 mmol, 6 *eq*) y bromometilbenceno (37.3 ml, 314 mmol, 6 *eq*). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16h. Se añadió bromometilbenceno adicional (37.3 ml, 314 mmol, 6 *eq*) y La mezcla se agitó a 60 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O **(**40 ml) a 15 °C, se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 120 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera **(**100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 34A** (18,1 g, 62 %) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48 - 7,27 (m, 15H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 4H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 5,08 - 5,00 (m, 6H), 2,37 - 2,29 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,51 (s, 3H).

2.25 Síntesis del compuesto 34B

[00645] A una solución del **compuesto 34A** (17 g, 31 mmol, 1 *eq*) en H_2O (40 ml) se añadió KOH (9,42 g, 168 mmol, 5.5 *eq*) y EtOH (120 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (150 ml) y se extrajo con MTBE (2 × 40 ml). A la mezcla se añadió solución acuosa de ácido cítrico hasta que la mezcla de reacción pH = 4. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera **(**150 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron bajo presión reducida para obtener **el compuesto 34B** (14,3 g, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro; RMN ^{1}H (400

MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 - 7,30 (m, 9H), 7,14 - 7,04 (m, 4H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 5,09 - 5,02 (m, 4H), 3,10 - 3,05 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 2H), 2,02 (br s, 3H), 1,56 - 1,44 (m, 3H).

2.26 Síntesis del compuesto 34C

[00646] A una solución del **compuesto 34B** (13,3 g, 28,5 mmol, 1 *eq*) en tolueno (10 ml) se añadió TEA (11,9 ml, 85,4 mmol, 3 *eq*), BnOH (8,9 ml, 85,4 mmol, 3 *eq*) y DPPA (6,17 ml, 28,5 mmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 110 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se extrajo con MTBE (2 × 100 ml), se lavó con NaOH 1M (2 × 150 ml), 0,5 M HCl (200 ml), salmuera (150 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 34C** (10,5 g, 65 %) como un aceite incoloro.

2.27 Síntesis del compuesto 34D

[00647] Una suspensión del **compuesto 34C** (4,7 g, 8,22 mmol, 1 *eq*) en THF (100 ml) fue desgasificada al vacío y purgada con nitrógeno tres veces. Luego se añadió despacio Pd/C (2.5 g, 8.22 mmol, 10 % de pureza, 1 *eq*). La suspensión fue desgasificada y purgada con hidrógeno 3 veces y la mezcla se agitó a 15 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener **el compuesto 34D** crudo (4,8 g) como un sólido rosado; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,95 - 6,80 (m, 4H), 6,63 (br d, J = 8,5 Hz, 4H), 3,63 - 3,56 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,47 (s, 3H).

2.28 Síntesis del compuesto 34E

[00648] Una suspensión des **compuesto 34D** (4,3 g, 16,7 mmol, 1 *eq*), ácido 2-cloropirimidin-5-carboxilóico (2,65 g, 16,7 mmol, 1 *eq*), DIEA (14,6 ml, 83,6 mmol, 5 *eq*) y DMF (40 ml) fue desgasificada bajo presión reducida y purgada con nitrógeno tres veces. Luego se añadió despacio T_3P (14.9 ml, 25.1 mmol, 50 % de pureza, 1.5 *eq*) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (15 ml) a 20 °C, se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 34E** (3,33 g, 50 % de rendimiento) como un aceite incoloro; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 - 9,15 (m, 2H), 9,05 (s, 2H), 8,75 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 4H), 6,66 (d, J = 8,7 Hz, 4H), 3,12 - 2,98 (m, 2H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 1,56 (s, 3H).

2.29 Síntesis del compuesto 34F

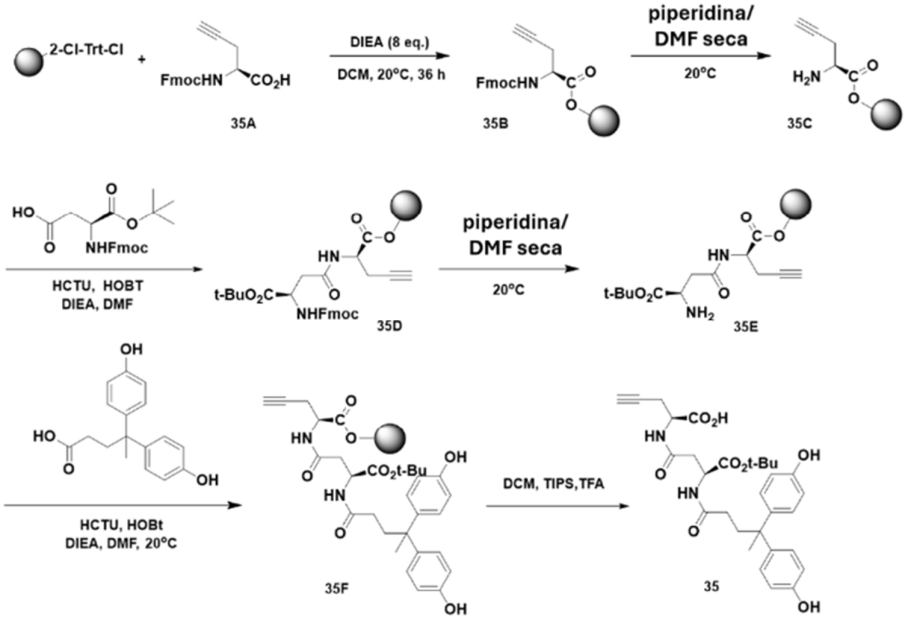
[00649] A una solución del **compuesto 34E** (2,93 g, 7,36 mmol, 1 *eq*) in DMA (30 ml) se añadió DIEA (3,21 ml, 18,4 mmol, 2,5 *eq*) y 4-(*tert*-butil)1-metil L-aspartato HCl (1,94 g, 8,10 mmol, 1,1 *eq*). La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (5 ml) a 15 °C. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 34F** (2,88 g, 69 %) como un aceite amarillo; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 2H), 8,68 (s, 2H), 8,25 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 6,66 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 4,91 (dt, J = 6,1, 8,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,01 (td, J = 5,4, 10,4 Hz, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

2.30 Síntesis del compuesto 34

[00650] A una solución del **compuesto 34F** (2,5 g, 4,43 mmol, 1 *eq*) en DCM (18 ml) se añadió TIPS (18,2 ml, 88,6 mmol, 20 *eq*) y TFA (6,0 ml, 81,0 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se lavó con H_2O (2 × 25 ml), extrajo con EtOAc (2 × 75 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró bajo presión reducida para obtener **el compuesto 34** (2,4 g, crudo) como un sólido amarillo; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,54 - 12,34 (m, 1H), 9,21 - 9,11 (m, 2H), 8,68 (br s, 2H), 8,25 (br s, 1H), 8,03 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (br d, J = 8,4 Hz, 4H), 6,66 (br d, J = 8,3 Hz, 4H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,00 (br s, 2H), 2,89 - 2,69 (m, 2H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 1,55 (br s, 3H), 1,06 - 0,93 (m, 1H),

B6. Síntesis del Intermediario 35

Esquema B6



2.31 Síntesis del compuesto 35B

[00651] A una solución del **compuesto 35A** (10 g, 29,8 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (100 ml) se añadió resina 2-Cl-Trt-Cl (9,34 g, 29,8 mmol, 1,0 *eq*), y DIEA (41,6 ml, 239 mmol, 8 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 36 horas bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtrado se lavó con DCM (3 × 200 ml), DMF (2 × 200 ml), MeOH (3 × 200 ml) y DMF (200 ml), la resina se secó con nitrógeno para obtener **el compuesto 35B** que fue usado directamente en la siguiente reacción.

2.32 Síntesis del compuesto 35C

[00652] Una mezcla del compuesto **35B** (5,0 g, 14,9 mmol, 1,0 *eq*) en piperidina (20 ml) y DMF (100 ml) se agitó a 20 °C durante 10 minutos bajo una atmosfera de nitrógeno, y la mezcla se filtró. El procedimiento se repitió cuatro veces. La torta de filtrado se lavó con DCM (2 × 100 ml), DMF (2 × 100

ml), la resina se secó con nitrógeno para obtener **el compuesto 35C** que fue usado directamente en la siguiente reacción.

2.33 Síntesis del compuesto 35D

[00653] A una solución de ácido (*S*)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(tert-butoxi)-4-oxobutanóico (9,22 g, 22,4 mmol, 1,5 *eq*) en DMF (50 ml) se añadió HCTU (9,27 g, 22,4 mmol, 1,5 *eq*), HOBt (3,03 g, 22,4 mmol, 1,5 *eq*) y DIEA (7,81 ml, 44,8 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. El compuesto **35C** (1,69 g, 14,9 mmol, 1 *eq*) se añadió y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1h bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla se filtró, la torta de filtrado se lavó con DMF (3 × 100 ml), DCM (5 × 100 ml), y DMF (100 ml). La resina se secó con nitrógeno para obtener **el compuesto 35D** que fue usado directamente en la siguiente reacción.

2.34 Síntesis del compuesto 35E

[00654] Una mezcla del compuesto **35D** (7,57 g, 14,9 mmol, 1,0 *eq*) en piperidina (20 ml) y DMF (100 ml) se agitó a 20 °C durante 10 minutos bajo una atmosfera de nitrógeno, y la mezcla se filtró. El procedimiento se repitió cuatro veces. La torta de filtrado se lavó con DCM (2 × 100 ml) y DMF (2 × 100 ml), La resina se secó con nitrógeno para obtener **el compuesto 35E** que fue usado directamente en la siguiente reacción.

2.35 Síntesis del compuesto 35F

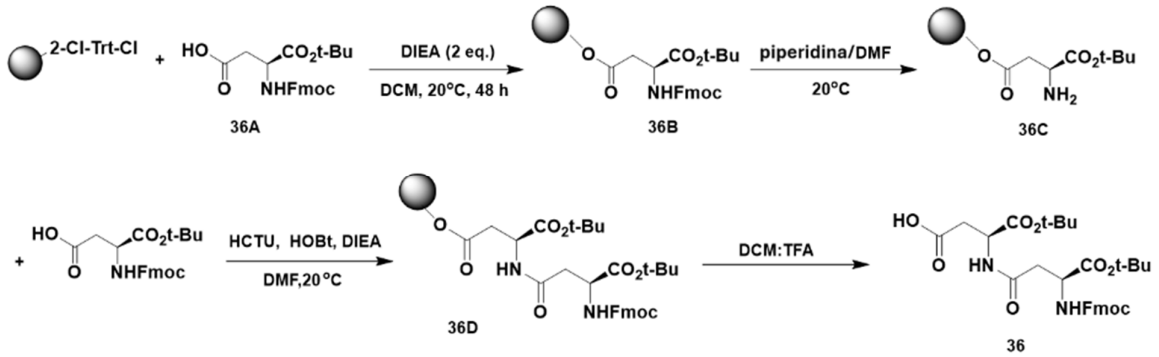
[00655] A una solución de ácido 4,4-bis(4-hidroxifenil)pentanoico (4,08 g, 15,0 mmol, 1 *eq*) en DMF (50 ml) se añadió HCTU (5,89 g, 15 mmol, 1 *eq*), HOBt (1,92 mg, 15 mmol, 1 *eq*) y DIEA (2,98 ml, 17,09 mmol, 1,2 *eq*). A la mezcla se añadió **el compuesto 35F** (4,25 g, 14,95 mmol, 1 *eq*) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1h bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla se filtró, la torta de filtrado se lavó con DMF (3 × 100 ml) y DCM (5 × 100 ml), la resina se secó con nitrógeno para obtener **el compuesto 35F** que fue usado directamente en la siguiente reacción.

2.36 Síntesis del Intermediario 35

[00656] Una solución del **compuesto 35F** (13,2 g, 23,8 mmol, 1 *eq*) en DCM (100 ml), TFA (1 ml) y TIPS (2,5 ml) se agitó a 20 °C durante 10 minutos. El procedimiento se repitió tres veces. THF (100 ml) se añadió y se agitó a 20 °C durante 10 min. La mezcla se filtró, se lavó con $NaHCO_3$ hasta que la mezcla de reacción pH=7, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró bajo presión reducida para obtener el **Intermediario 35** crudo (3,24 g); LCMS [M+H]: 553,4; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,89 (br s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 6,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 4,44 - 4,30 (m, 2H), 2,80 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,54 (br t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

B7. Síntesis del Intermediario 36

Esquema B7.



2.37 Preparación del compuesto 36B

[00657] A una solución del **compuesto 36A** (30 g, 72,9 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (300 ml) se añadió resina 2-Cl-Trt-Cl (22,8 g, 72,9 mmol, 1 *eq*), y DIEA (25,4 ml, 146 mmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 48h bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtrado se lavó con DCM (3 × 300 ml), DMF (2 × 300 ml), MeOH (3 × 300 ml) y DMF (300 ml). La resina se secó con nitrógeno para obtener **el compuesto 36B** que fue usado directamente en la siguiente reacción.

***2.38 Preparación del compuesto* 36C**

[00658] Una mezcla del compuesto **36B** (30 g, 72,9 mmol, 1,0 *eq*) en piperidina (20 ml) y DMF (100 ml) se agitó a 20 °C durante 10 min bajo una atmosfera de nitrógeno y la mezcla se filtró. Una muestra del filtrado (0.1 ml) se añadió a agua (0,5 ml) y la mezcla se volvió una suspensión blancas. Este procedimiento se repitió cuatro veces hasta que la mezcla del filtrado y el agua se tornó un líquido transparente. La torta de filtrado se lavó con DCM (2 × 300 ml), DMF (2 × 300 ml), la resina se secó con nitrógeno para obtener **el compuesto 36C** que fue usado directamente en la siguiente reacción.

***2.39 Preparación del compuesto* 36D**

[00659] A una solución de ácido (*S*)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(tert-butoxi)-4-oxobutanóico (45,0 g, 109 mmol, 1,5 *eq*) en DMF (240 ml) se añadió HCTU (45 g, 109 mmol, 1,5 *eq*), HOBt (14,8 g, 109 mmol, 1,5 *eq*) y DIEA (25,4 ml, 146 mmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h, se añadió **el compuesto 36C** (13,8 g, 72,9 mmol, 1 *eq*) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1h bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla se filtró, la torta de filtrado se lavó con DMF (3 × 300 ml), DCM (5 × 300 ml), y DMF (300 ml), la resina se secó con nitrógeno para obtener **el compuesto 36D** que fue usado directamente en la siguiente reacción.

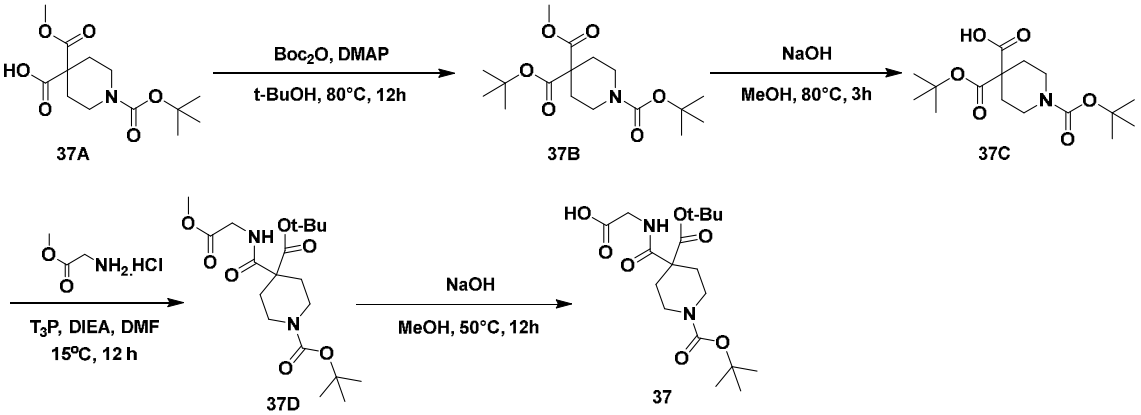
***2.40 Preparación del Intermediario* 36**

[00660] Una solución del **compuesto 36D** (42,5 g, 72,9 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (100 ml) y TFA (1 ml) se agitó a 20 °C durante 10 min. Este procedimiento se repitió tres veces para asegurar que se completa la escisión. Se añadió DCM (300 ml) a la mezcla de reacción y la reacción se agitó a 20 °C durante 10 min. La mezcla se filtró, el filtrado se diluyó con MeOH y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (pH = 7), la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró para obtener el **Intermediario 36** (40 g) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 583,4; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66

(d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,47 (br d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,27 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 4,29 - 4,20 (m, 1H), 4,12 - 3,93 (m, 4H), 2,40 - 2,30 (m, 4H), 1,14 (br d, *J* = 2,8 Hz, 18H).

B8. Síntesis del compuesto 37

Esquema B8.



2.41 Síntesis del compuesto 37B

[00661] A una solución del **compuesto 37A** (10,0 g, 34,8 mmol, 1 *eq*) y Boc_2O (20 ml, 87,1 mmol, 2,50 *eq*) in *t*-BuOH (20 ml) se añadió DMAP (1,28 g, 10,4 mmol, 0,3 *eq*) a 15 °C bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h luego se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 37B** (11 g, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco.

2.42 Síntesis del compuesto 37C

[00662] A una solución del **compuesto 37B** (11 g, 32,0 mmol, 1 *eq*) in MeOH (12 ml) se añadió 3M NaOH (10,7 ml, 1 *eq*) a 15 °C bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3h y se concentró bajo presión reducida. La solución acuosa se ajustó a pH=2 con HCl 1M (30 ml), se filtró y la torta de filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener **el compuesto 37C** (10 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente reacción; RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,56 - 3,36 (m, 4H), 2,13 - 1,97 (m, 4H), 1,47 (d, *J* = 3,9 Hz, 18H).

2.43 Síntesis del compuesto 37D

[00663] A una solución del **compuesto 37C** (8,8 g, 26,7 mmol, 1 *eq*) y clorhidrato de glicinato de metilo (8,39 g, 67 mmol, 2,5 *eq*, HCl) en DMF (9 ml) se añadió T_3P (31,8 ml, 53,4 mmol, 50 % de pureza, 2 *eq*) y DIEA (27,9 ml, 160 mmol, 6 *eq*) a 15 °C bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 15 °C durante 12h y se concentró bajo presión reducida. Se añadió salmuera (60 ml). La reacción se extrajo con DCM (3 × 60 ml), Los compuestos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 37D** (10 g, 93 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

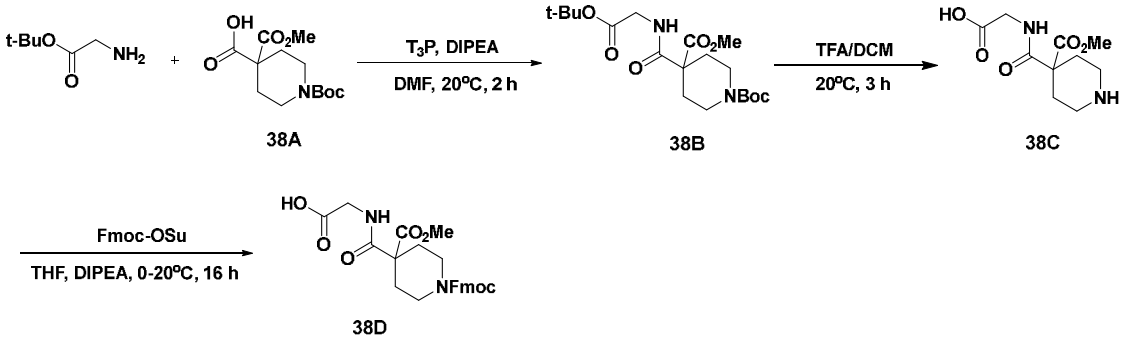
2.44 Síntesis del compuesto 37

[00664] A una solución del **compuesto 37D** (9,0 g, 22,5 mmol, 1 *eq*) in MeOH (10 ml) se añadió NaOH 2M (16,9 ml, 1,5 *eq*) at 15 °C bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 50 °C durante

12h y se concentró bajo presión reducida para remover los compuestos orgánicos. LA solución acuosa remanente se ajustó a pH=2 con HCl 1M (15 ml) y se extrajo con DCM (3 × 30 ml). LA fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida para obtener el **Intermediario 37** (8,5 g, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente reacción.

B9. Síntesis del Intermediario 38

Esquema B9.



***2.45 Preparación del compuesto* 38B**

[00665] A una solución de glicinato de *tert*-butilo (2,74 g, 21 mmol, 1 *eq)* en DMF (60 ml) se añadió **el compuesto 38A** (6,0 g, 21 mmol, 1 *eq)* y DIEA (18 ml, 104 mmol, 5 *eq)*. Se añadió T_3P (18,6 ml, 31,3 mmol, 50 % de pureza, 1.5 *eq)* despacio a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2h. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de H_2O (20 ml) a 25 °C, se concentró bajo presión reducida, el residuo se diluyó con H_2O (150 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (100ml), salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 38B** (14 g, 84 % de rendimiento) como un sólido blanquecino; RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 6,48 (br s, 1H), 3,91 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,84 - 3,68 (m, 5H), 3,11 (br s, 2H), 2,25 - 2,10 (m, 2H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,49 - 1,42 (m, 18H).

***2.46 Preparación del compuesto* 38C**

[00666] A una mezcla del **compuesto 38B** (12 g, 30 mmol, 1 *eq)* en DCM (90 ml) se añadió TFA (30 ml) at 20 °C bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C por 3h y se concentró bajo presión reducida para obtener el **compuesto 38C** (8.5 g, crudo) como un aceite incoloro; LCMS [M+H]: 245.0; ^{1}H RMN (400 MHz, METHANOL-d_4) δ 3.91 (s, 3H), 3.30 - 3.16 (m, 5H), 2.42 - 2.19 (m, 6H).

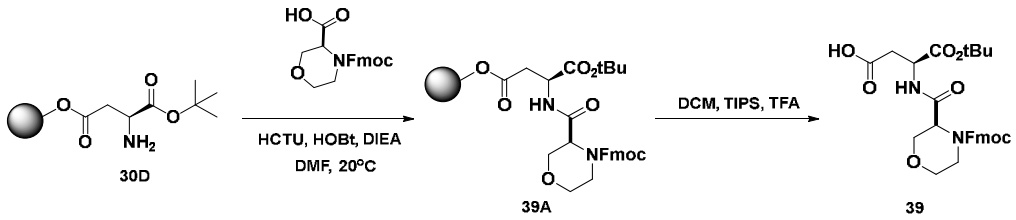
***2.47 Preparación del intermediario* 38D**

[00667] A una mezcla del **compuesto 38C** (8,5 g, 34,8 mmol, 1 *eq)* en THF (80 ml) se añadió DIEA (30 ml, 174 mmol, 5 *eq)* a 0 °C bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, luego se añadió Fmoc-OSu (36,4 g, 108 mmol, 3,1 *eq)* a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h, se vertió en $NaHCO_3$ (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). La fase acuosa se ajustó a pH=3-4 con HCl 1M, La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró bajo presión reducida para obtener el **intermediario 38** (12 g, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 467,3;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,45 - 7,31 (m, 4H), 4,40 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,34 - 4,20 (m, 1H), 3,72 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,95 - 1,72 (m, 4H).

B10. Síntesis del Intermediario 39

Esquema B10.



2.50 Preparación del compuesto 39A

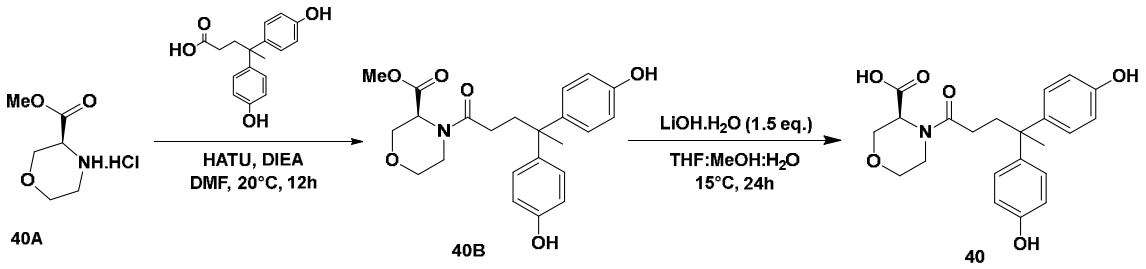
[00668] A una solución de ácido (*S*)-4-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)morfolino-3-carboxílico (11,2 g, 31,6 mmol, 1,3 *eq*) en DMF (100 ml) se añadió HCTU (10,1 g, 24,3 mmol, 1 *eq*), HOBt (3,29 g, 24,3 mmol, 1 *eq*) y DIEA (6,35 ml, 36,5 mmol, 1,5 *eq*), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. **El compuesto 30D** (4,6 g, 24,3 mmol, 1 *eq*) se añadió y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1h bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla se filtró, y la torta de filtrado se lavó con DMF (3 × 100 ml), DCM (5 × 100 ml) y DMF (100 ml), la resina se secó con nitrógeno para obtener **el compuesto 39A** que fue usado directamente en la siguiente reacción.

2.51 Preparación del Intermediario 39

[00669] Una solución del **compuesto 39A** en DCM (100 ml), TFA (1 ml) y TIPS (2,5 ml) se agitó a 15 °C durante 10 minutos. Este procedimiento se repitió tres veces, se añadió THF (100 ml) y se agitó a 15 °C durante 10 min. La mezcla se filtró, el filtrado se diluyo en MeOH, se lavó con $NaHCO_3$ (pH = 7), la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró para obtener el **Intermediario 39** crudo (8,7 g); LCMS [M+H]: 525,3.

B11. Síntesis del Intermediario 40

Esquema B11.



2.54 Síntesis del compuesto 40B

[00670] A una solución del **compuesto 40A** (2,0 g, 11,0 mmol, 1 *eq*) y ácido 4,4-bis(4-hidroxifenil)pentanoico (3,2 g, 11,0 mmol, 1 *eq*) en DMF (30 ml) se añadió HATU (4,19 g, 11,0 mmol, 1 *eq*) y DIEA (9,59 ml, 55,1 mmol, 5 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (45 ml), se extrajo con solución saturada de NH_4Cl (12 ml) y una solución saturada de Na_2CO_3 (12 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (9 ml), se secaron

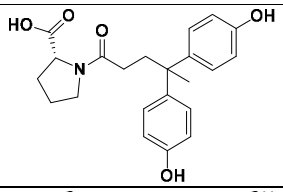
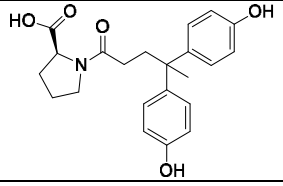
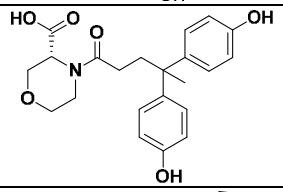
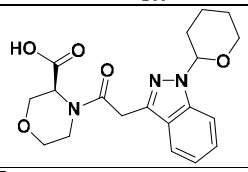
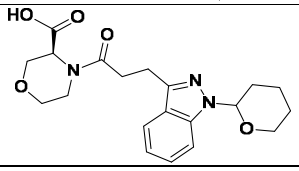
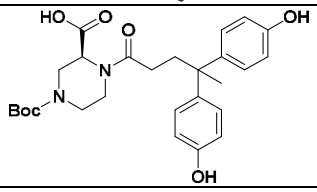
(Na_2SO_4), se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **el compuesto 40B** (4,5 g, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 414,4.

2.55 Síntesis del Intermediario 40

[00671] Una solución del **compuesto 40B** (4,5 g, 10,9 mmol, 1 *eq*) y LiOH.H_2O (457 mg, 10,9 mmol, 1 *eq*) en THF (15 ml), MeOH (15 ml) y H_2O (15 ml) se agitó a 15 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para remover los compuestos orgánicos. La fase acuosa se ajustó a pH =5 con HCl 1 M. Los precipitados sólidos blancos se filtraron y la torta del filtrado se secó bajo presión reducida para obtener el **Intermediario 40** (3,0 g, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 400,4.

[00672] Los compuestos en la **tabla 7.4** se prepararon según los procedimientos ilustrados en el **Esquema B11**.

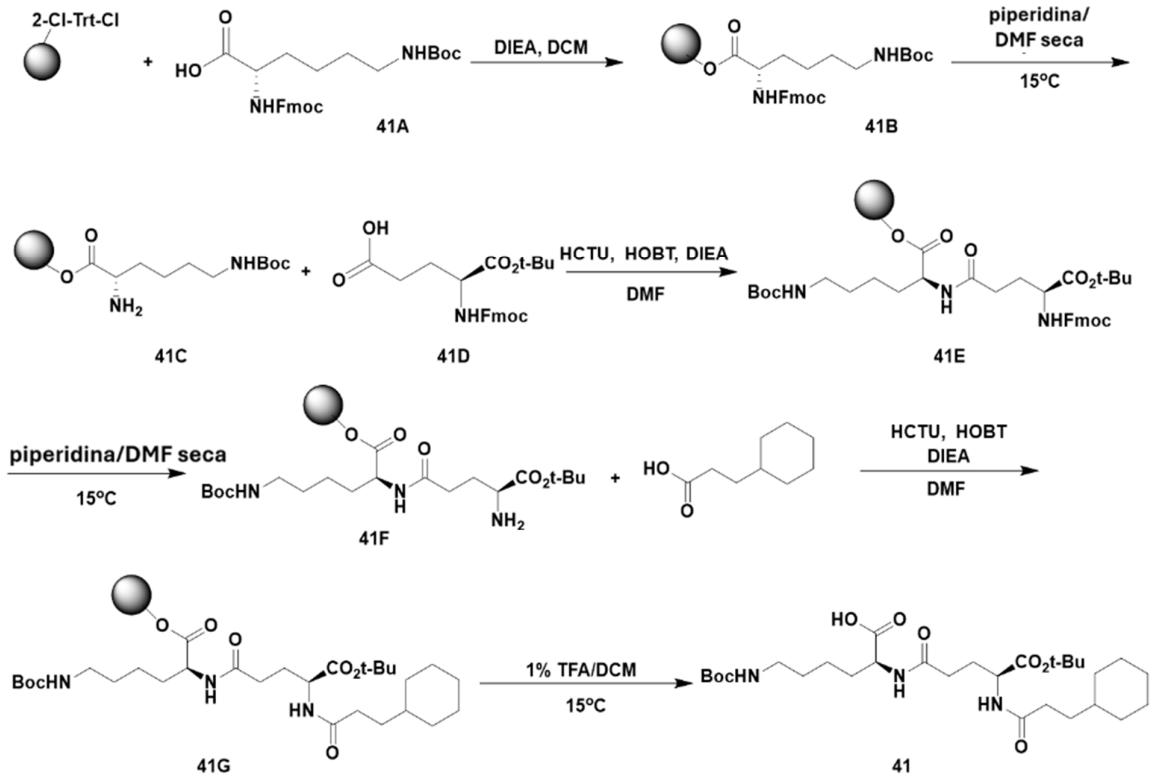
Tabla 7.4.

Intermediario	Estructura	m/z
40.1		[M+H]: 384,2
40.2		[M+H]: 384,2
40.3		[M+H]: 400,2
40.4		[M+H]: 374,2
40.5		[M+H]: 388,3
40.6		[M+H]: 499,3

Intermediario	Estructura	m/z
40.7		[M+H]: 670,4

B12. Síntesis del Intermediario 41

Esquema B12.



2.56 Síntesis del compuesto 41B

[00673] A una mezcla de resina 2-Cl-Trt-Cl (4,46 g, 14,2 mmol, 1 *eq*) en DCM (70 ml) se añadió una solución del **compuesto 41A** (10 g, 21,3 mmol, 1,5 *eq*) y DIEA (4,96 ml, 28,5 mmol, 2 *eq*) en DCM (70 ml) a 25 °C y la mezcla se agitó durante 36h bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, la tora del filtrado se lavó con DCM (3 × 100 ml), DMF (2 × 100 ml), MeOH (3 × 100 ml) y DMF (2 × 100 ml), la resina se secó con nitrógeno y se usó directamente en la siguiente reacción.

2.57 Síntesis del compuesto 41C

[00674] Una mezcla del compuesto **41B** (20 g, 26,8 mmol, 1 *eq*) en piperidina (20 ml) y DMF (80 ml) se agitó a 25 °C durante 10 min bajo una atmosfera de nitrógeno, la mezcla se filtró y el procedimiento se repitió cuatro veces. La torta de filtrado se lavó con DCM (2 × 100 ml) y DMF (2 × 100 ml), la resina se secó con nitrógeno y se usó directamente en la siguiente reacción.

2.58 Síntesis del compuesto 41E

[00675] A una mezcla del compuesto **41D** (8,54 g, 20,1 mmol, 1,5 *eq*) en DMF (100 ml) se añadió DIEA (3,96 ml, 22,8 mmol, 1,7 *eq*), HOBt (2,71 g, 20,1 mmol, 1,5 *eq*) y HCTU (8,30 g, 20,1 mmol, 1,5 *eq*) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min, se añadió a una solución del **compuesto 41C** (7,0 g, 13,4 mmol, 1 *eq*) en DMF (100 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1h. La mezcla se filtró, la torta de filtrado se lavó con DMF (100 ml), DCM (3 × 100 ml) y DMF (2 × 100 ml), la resina se secó con nitrógeno y se usó directamente en la siguiente reacción.

2.59 Síntesis del compuesto 41F

[00676] Una mezcla del compuesto **41E** (14,1 g, 15,2 mmol, 1,0 *eq*) en piperidina (20 ml) y DMF (80 ml) se agitó a 15 °C durante 10 min bajo una atmosfera de nitrógeno, y la mezcla se filtró. El procedimiento se repitió cuatro veces, la torta de filtrado se lavó con DCM (2 × 100 ml) y DMF (2 × 100 ml), la resina se secó con nitrógeno y se usó directamente en la siguiente reacción.

2.60 Síntesis del compuesto 41G

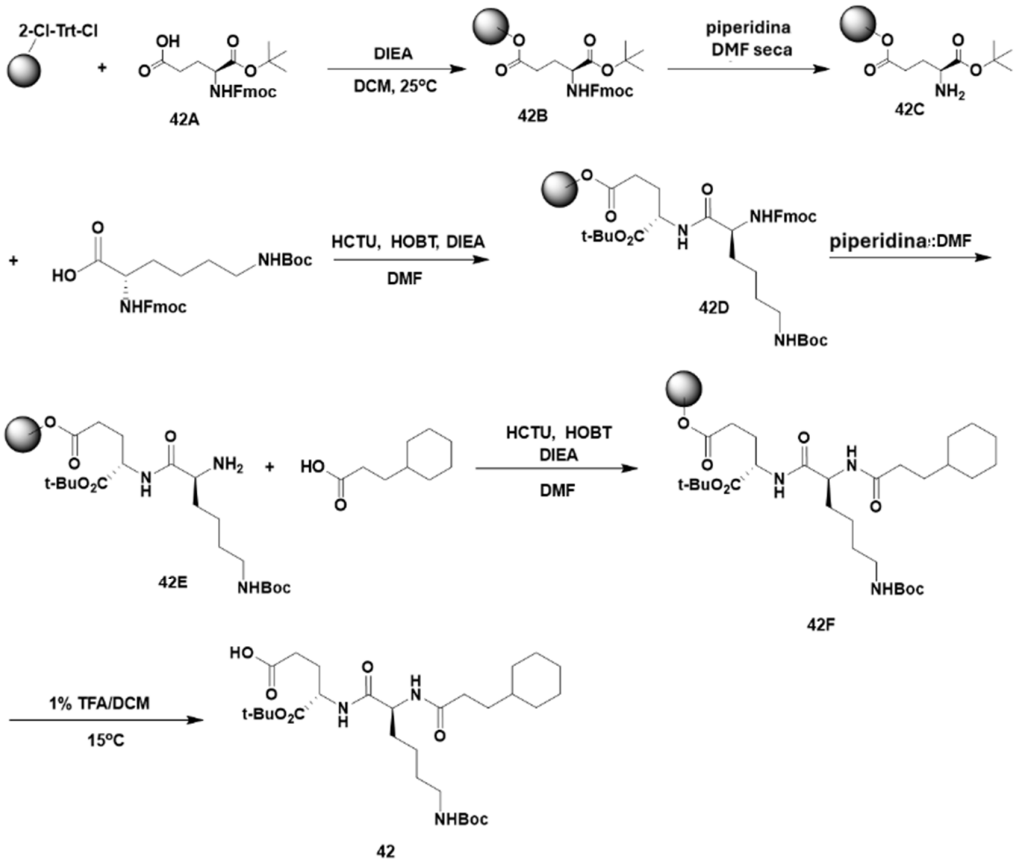
[00677] A una mezcla de ácido 3-ciclohexilpropanóico (3,81 ml, 22,2 mmol, 1,5 *eq*) en DMF (50 ml) se añadió DIEA (4,39 ml, 25,2 mmol, 1,7 *eq*), HOBt (3,00 g, 22,2 mmol, 1,5 *eq*) y HCTU (9,20 g, 22,2 mmol, 1,5 *eq*) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min, la mezcla se añadió a una solución del **compuesto 41F** (10,5 g, 14,8 mmol, 1 *eq*) en DMF (50 ml), y la reacción se agitó a 25 °C durante 1h. La mezcla se filtró, la torta de filtrado se lavó con DMF (100 ml), DCM (3 × 100 ml) y DMF (2 × 100 ml), la resina se secó con nitrógeno y se usó directamente en la siguiente reacción.

2.61 Síntesis del Intermediario 41

[00678] A una solución del **compuesto 41G** (12 g, 14,18 mmol, 1 *eq*) en DCM (100 ml) se añadió TFA (1 ml) a 15 °C durante 10 min, y la mezcla se filtró. Este procedimiento se repitió tres veces, se añadió THF (100 ml), y la reacción se agitó durante 10 min a 15 °C. La mezcla se filtró, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (5,6 g en 50 ml H_2O), la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **Intermediario 41** (6,2 g, 77 % de rendimiento) como un sólido amarillo; LCMS [M+H]: 570.5; RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 4,39 - 4,32 (m, 1H), 4,25 (dd, *J* = 4,9, 9,4 Hz, 1H), 3,04 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,37 - 2,31 (m, 2H), 2,30 - 2,21 (m, 2H), 2,20 - 2,05 (m, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,62 (m, 6H), 1,61 - 1,49 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,40 - 1,35 (m, 1H), 1,34 - 1,23 (m, 4H), 1,23 - 1,13 (m, 2H), 0,98 - 0,86 (m, 2H).

B13. Síntesis del Intermediario 42

Esquema B13.



2.62 Síntesis del compuesto 42B

[00679] A una mezcla de resina 2-Cl-Trt-Cl (9,82 g, 31,3 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (70 ml) se añadió una solución del **compuesto 42A** (20,0 g, 47,0 mmol, 1,5 *eq*), DIEA (10,9 ml, 62,7 mmol, 2 *eq*) en DCM (70 ml) a 25 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 36h bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtrado se lavó con DCM (3 × 100 ml), DMF (2 × 100 ml), MeOH (3 × 100 ml) y DMF (2 × 100 ml), la resina se secó con nitrógeno y se usó directamente en la siguiente reacción.

2.63 Síntesis del compuesto 42C

[00680] Una mezcla del compuesto **42B** (22 g, 31,3 mmol, 1,0 *eq*) en piperidina (20 ml) y DMF (80 ml) se agitó a 25 °C durante 10 min bajo una atmosfera de nitrógeno, y la mezcla se filtró. El procedimiento se repitió cuatro veces, la torta de filtrado se lavó con DCM (2 × 100 ml) y DMF (2 × 100 ml), la resina se secó con nitrógeno y se usó directamente en la siguiente reacción.

2.64 Síntesis del compuesto 42D

[00681] A una mezcla de *N*2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-N6-(tert-butoxicarbonil)-L-lisina (22,0 g, 46,9 mmol, 1,5 *eq*) en DMF (100 ml) se añadió DIEA (9,3 ml, 53,1 mmol, 1,7 *eq*), HOBt (6,33 g, 46,9 mmol, 1,5 *eq*) y HCTU (19,4 g, 46,9 mmol, 1,5 *eq*) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se añadió a una solución del **Compuesto 42C** (15,0 g, 31,3 mmol, 1 *eq*) en DMF (100 ml), y La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se filtró, la torta de filtrado se lavó con DMF (100 ml), DCM (3 × 100 ml) y DMF (2 × 100 ml), la resina se secó con nitrógeno y se usó directamente en la siguiente reacción.

2.65 Síntesis del compuesto 42E

[00682] Una mezcla del compuesto **42D** (10,0 g, 10,8 mmol, 1,0 *eq*) en piperidina (20 ml) y DMF (80 ml) se agitó a 15 °C durante 10 min bajo una atmosfera de nitrógeno, y la mezcla se filtró. El procedimiento se repitió cuatro veces, la torta de filtrado se lavó con DCM (2 × 100 ml) y DMF (2 × 100 ml), la resina se secó con nitrógeno y se usó directamente en la siguiente reacción.

2.66 Síntesis del compuesto 42F

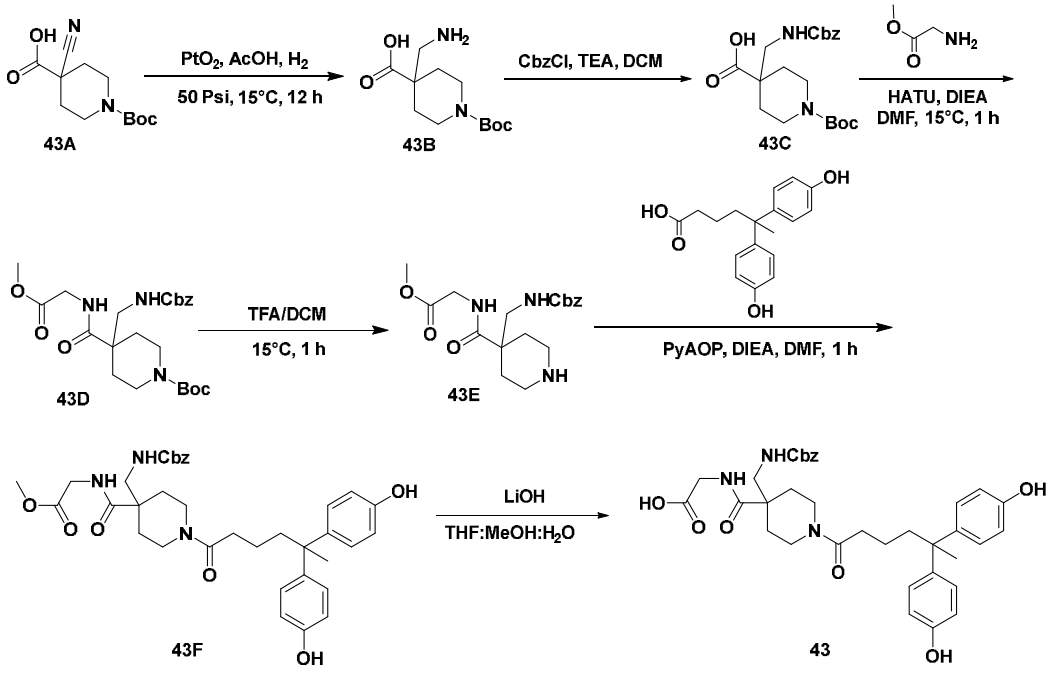
[00683] A una mezcla de ácido 3-ciclohexilpropanóico (2,76 ml, 16,1 mmol, 1,5 *eq*) en DMF (50 ml) se añadió DIEA (3,18 ml, 18,2 mmol, 1,7 *eq*), HOBt (2,17 g, 16,1 mmol, 1,5 *eq*) y HCTU (6,66 g, 16,1 mmol, 1,5 *eq*) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min, se añadió a una solución del **compuesto 42E** (7,6 g, 10,7 mmol, 1 *eq*) en DMF (50 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se filtró, la torta de filtrado se lavó con DMF (100 ml), DCM (3 × 100 ml) y DMF (2 × 100 ml), la resina se secó con nitrógeno y se usó directamente en la siguiente reacción.

2.67 Síntesis del Intermediario 42

[00684] A una solución del **compuesto 42F** (9,0 g, 10,6 mmol, 1 *eq*) en DCM (100 ml) se añadió TFA (1 ml) a 15 °C durante 10 min y la mezcla se filtró. El procedimiento se repitió tres veces, se añadió THF (100 ml), la reacción se agitó durante 10 min a 15 °C y la mezcla se filtró. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (3,4 g en 50 ml de H_2O), la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **Intermediario 42** (6,0 g, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo; LCMS [M+H]: 570.5; RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,45 - 7,31 (m, 1H), 6,45 (br d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,83 - 4,68 (m, 1H), 4,57 - 4,37 (m, 2H), 3,20 - 3,07 (m, 2H), 2,52 - 2,36 (m, 2H), 2,29 - 2,17 (m, 3H), 2,12 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 1,74 - 1,59 (m, 6H), 1,55 - 1,49 (m, 3H), 1,48 - 1,42 (m, 18H), 1,30 (br d, *J* = 8,7 Hz, 5H), 0,97 - 0,80 (m, 2H).

B14. Síntesis del Intermediario 43

Esquema B14.



2.68 Síntesis del compuesto 43B

[00685] A una solución del **compuesto 43A** (2,8 g, 11,0 mmol, 1 *eq.*) en AcOH (20 ml) se añadió PTO_2 (300 mg, 1,32 mmol, 0,12 *eq.*). La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h bajo una atmósfera de hidrógeno (50 Psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 43B** (2,8 g, rendimiento del 98 %) como un aceite incoloro; LCMS [M+Na]: 281,2.

2.69 Síntesis del compuesto 43C

[00686] A una solución del **compuesto 43B** (3,8 g, 14,7 mmol, 1 *eq.*) en DCM (40 ml) se añadió DIEA (3,07 ml, 17,7 mmol, 1,2 *eq.*) y CbzCl (2,21 ml, 15,5 mmol, 1,05 *eq.*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH) para obtener el **compuesto 43C** (3,5 g, rendimiento del 61 %) como un aceite incoloro; LCMS [M-100+1]: 293,3; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,29 (s, 5H), 5,15 - 4,95 (m, 2H), 4,61 (s, 7H), 4,04 (q, 5H) *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,74 - 3,58 (m, 1H), 3,06 - 2,91 (m, 2H), 2,57 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 1,66 - 1,52 (m, 2H), 1,44 - 1,33 (m, 9H).

2.70 Síntesis del compuesto 43D

[00687] A una solución del **compuesto 43C** (3,0 g, 7,64 mmol, 1 *eq.*) y glicinato de metilo (960 mg, 7,64 mmol, 1 *eq.*, HCl) en DMF (30 ml) se añadió DIEA (3,99 ml, 22,9 mmol, 3 *eq.*) y HATU (2,91 g, 7,64 mmol, 1 *eq.*) a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1 h, se añadió H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Se secó la fase orgánica combinada (Na_2SO_4), se concentró a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 43D** (5,0 g) como un sólido amarillo**;** LCMS [M-100+H]: 364,2; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,43 - 7,31 (m, 5H), 6,15 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,74 - 5,65 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,04 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,82 - 3,74 (m, 5H), 3,67 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,40 (br s, 2H), 3,25 (t, *J* = 9,8 Hz, 2H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

2.71 Síntesis del compuesto 43E

[00688] A una solución del **compuesto 43D** (2,2 g, 4,75 mmol, 1 *eq.*) en DCM (6 ml) se añadió TFA (2 ml) agitado a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h, se añadió H_2O (20 ml) y se extrajo con MTBE (3 x 10 ml). La fase acuosa se ajustó hasta pH=11 con K_2CO_3 acuoso y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 43E** (1,2 g, rendimiento del 70 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 364,1.

2.72 Síntesis del compuesto 43F

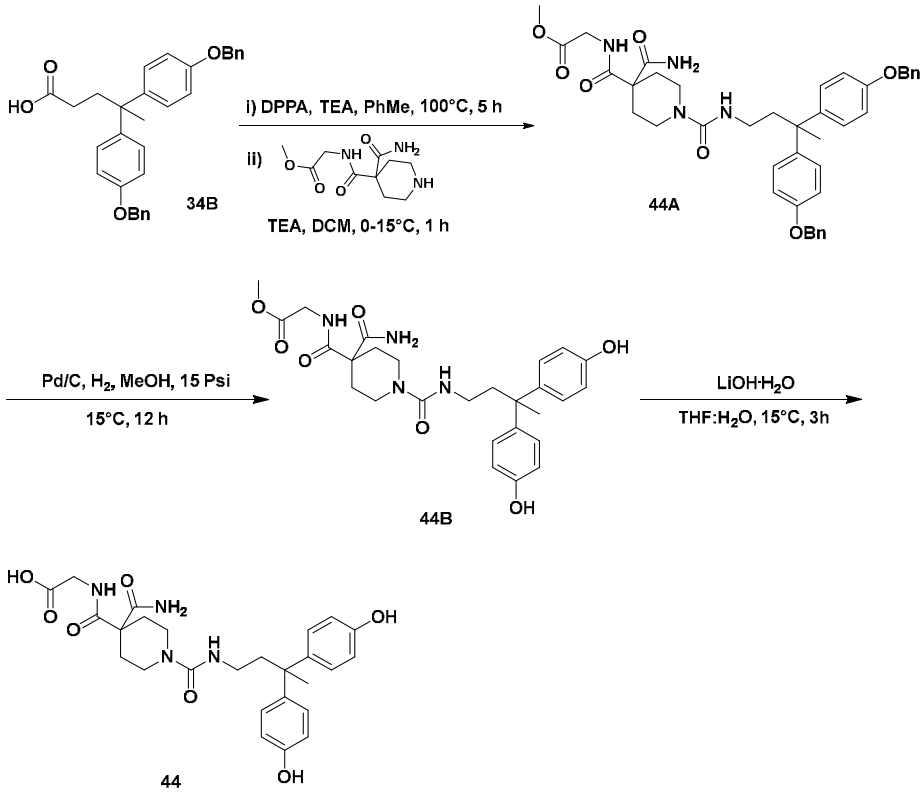
[00689] A una solución del **compuesto 43E** (3,0 g, 8,32 mmol, 1 *eq.*) y ácido 5,5-*bis*(4-hidroxifenil)hexanoico (2,5 g, 8,32 mmol, 1 *eq.*) en DMF (10 ml) se añadió DIEA (3,23 g, 24,97 mmol, 4,35 ml, 3 *eq.*) y PyAOP (4,55 g, 8,73 mmol, 1,05 *eq.*) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc y DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 43E** (6,0 g, rendimiento del 81 %, pureza del 72 %) como un aceite amarillo; LCMS [M+1]: 646,4.

2.73 Síntesis del Intermedio 43

[00690] A una solución del **compuesto 43E** (6,5 g, 10,07 mmol, 1 *eq.*) en THF (5 ml), MeOH (5 ml) y se añadió (5 ml) se añadió LiOH (1,21 g, 50,3 mmol, 5 *eq.*) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h, se añadió H_2O (10 ml) y la mezcla se ajustó hasta pH=2 con 2 N de HCl (~15 ml). Se filtró la suspensión y se concentró la torta de filtración a presión reducida para obtener el **Intermedio 43** (5,0 g, rendimiento del 79 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 632,4.

B15. Síntesis del Intermedio 44

Esquema B15.



2.76 Síntesis del compuesto 44A

[00691] A una solución del **compuesto 34B** (3,0 g, 6,42 mmol, 1 *eq.*) en tolueno (45 ml) se añadió TEA (3,58 ml, 25,7 mmol, 4 *eq.*) y DPPA (1,52 ml, 7,08 mmol, 1,1 *eq.*). La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h, se añadió metilo (4-carbamoylpiperidina-4-carbonil)glicinato (1,95 g, 5,46 mmol, 0,85 *eq.*, sal de TFA) y TEA (2,98 ml, 21,4 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C, y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 44A** (3,03 g, rendimiento del 67 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 707,5.

2.77 Síntesis del compuesto 44B.

[00692] A una solución del **compuesto 44A** (4,5 g, 6,36 mmol, 1 *eq.*) en MeOH (50 ml) se añadió Pd/C (4,0 g, pureza del 10 %). La suspensión se desgasificó y purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (15 PSI) a 15 °C durante 12 h, se filtró y el filtrado se concentró a

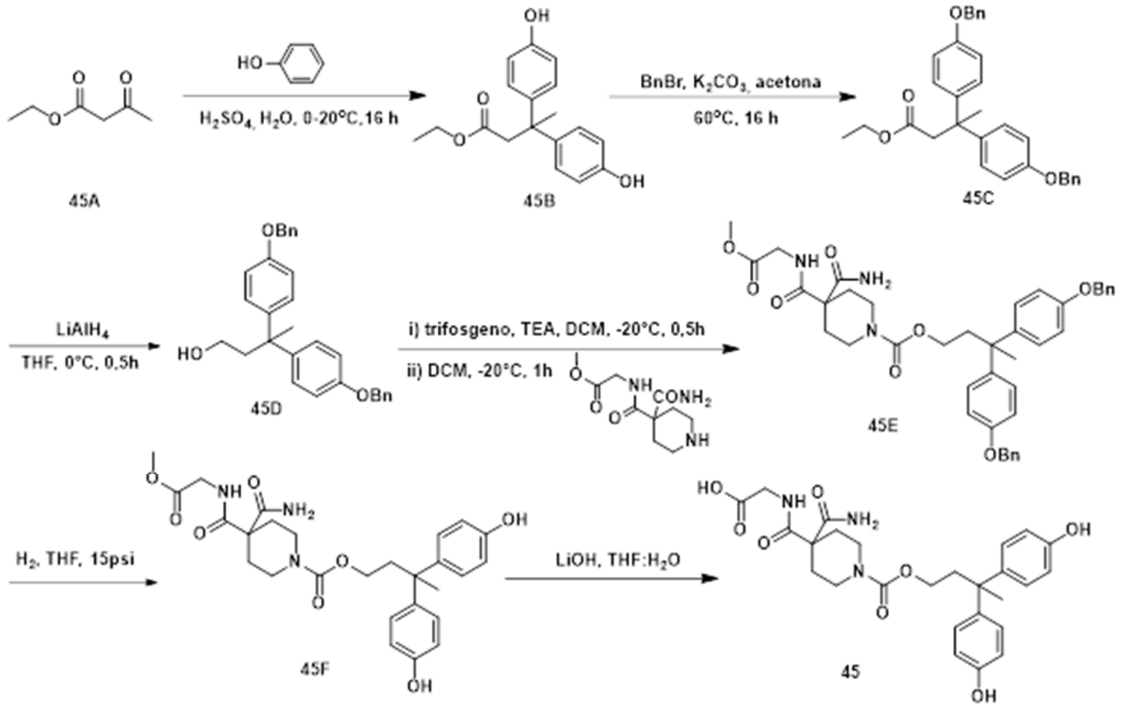
presión reducida para obtener el **compuesto 44B** bruto (3,35 g, bruto) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 527,4.

2.78 Síntesis del Intermedio 44

[00693] A una solución del **compuesto 44B** (3,36 g, 3,19 mmol, 1 *eq.*) en THF (15 ml) y H_2O (15 ml) se añadió LiOH.H_2O (803 mg, 19,1 mmol, 3 *eq.*). La mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h y se concentró a presión reducida para eliminar el THF. La mezcla se ajustó hasta pH=2 con 2 M de HCl. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el **intermedio 44** (3,27 g, bruto) como un sólido amarillo; LCMS [M+H]: 513,3.

B16. Síntesis del Intermedio 45

Esquema B16.



2.79 Síntesis del compuesto 45B.

[00694] A una solución del **compuesto 45A** (9,71 ml, 76,8 mmol, 1 *eq.*), fenol (13,5 ml, 154 mmol, 2 *eq.*) en H_2O (3,46 ml, 192 mmol, 2,5 *eq.*) se añadió H_2SO_4 (7,54 ml, 141 mmol, 1,84 *eq.*) gota a gota a 0 °C durante 15 min. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h, se diluyó con H_2O (300 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (2 x 200 ml) y H_2O (200 ml), la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 45B** (17,4 g, rendimiento del 38 %) como un aceite incoloro; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 6,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 4,98 (s, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,07 (s, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

2.80 Síntesis del compuesto 45C

[00695] A una solución del **compuesto 45B** (12 g, 40,0 mmol, 1 *eq.*), se desgasificó BnBr (47,5 ml, 400 mmol, 10 *eq.*) y K_2CO_3 (55 g, 400 mmol, 10 *eq.*) en acetona (120 ml) y se purgó con nitrógeno 3 veces, y se agitó a 60 °C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ (3 x 50 m), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 45C** (9,0 g, rendimiento del 58 %) como un aceite incoloro; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,41 - 7,27 (m, 8H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 4H), 6,87 - 6,78 (m, 4H), 4,97 (s, 4H), 3,82 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,76 (s, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

2.81 Síntesis del compuesto 45D

[00696] A una solución del **compuesto 45C** (6,0 g, 15,4 mmol, 1 *eq.*) en THF (60 ml) se añadió 2,5 M de $LiAlH_4$ (12,3 ml, 2 *eq.*) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, se apagó con H_2O (30 ml) y se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y purificó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 45D (**5,0 g**,** rendimiento del 93 %) como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,43 - 7,15 (m, 10H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 4,96 (s, 4H), 3,46 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,55 (s, 3H).

2.82 Síntesis del compuesto 45E

[00697] A una solución del **compuesto 45D** (4,0 g, 11,5 mmol, 1 *eq.*) en DCM (60 ml) se añadió TEA (6,39 ml, 45,9 mmol, 4 *eq.*) y trifosgeno (2,04 g, 6,89 mmol, 0,6 *eq.*) a -20 °C, y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Se añadió (4-carbamoilpiperidina-4-carbonilo)glicinato de metilo (4,10 g, 11,48 mmol, 1 *eq.*, TFA) a -20 °C y la reacción se agitó a -20 °C durante 1 h. Se añadió H_2O (50 ml) y la reacción se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna (SiO_2, EtOAc a DCM;MeOH) para obtener el **compuesto 45E** (5,0 g, rendimiento del 83 %) como un sólido blanco; LCMS [M+1]: 708,5; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,42 - 7,21 (m, 10H), 7,08 - 7,01 (m, 4H), 6,84 - 6,77 (m, 4H), 4,99 - 4,92 (m, 4H), 3,94 - 3,84 (m, 4H), 3,70 - 3,66 (m, 3H), 3,53 (ddd, *J* = 3,8, 8,2, 17,5 Hz, 2H), 3,38 - 3,19 (m, 2H), 2,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,97 (br s, 2H), 1,57 (s, 3H).

2.83 Síntesis del compuesto 45F

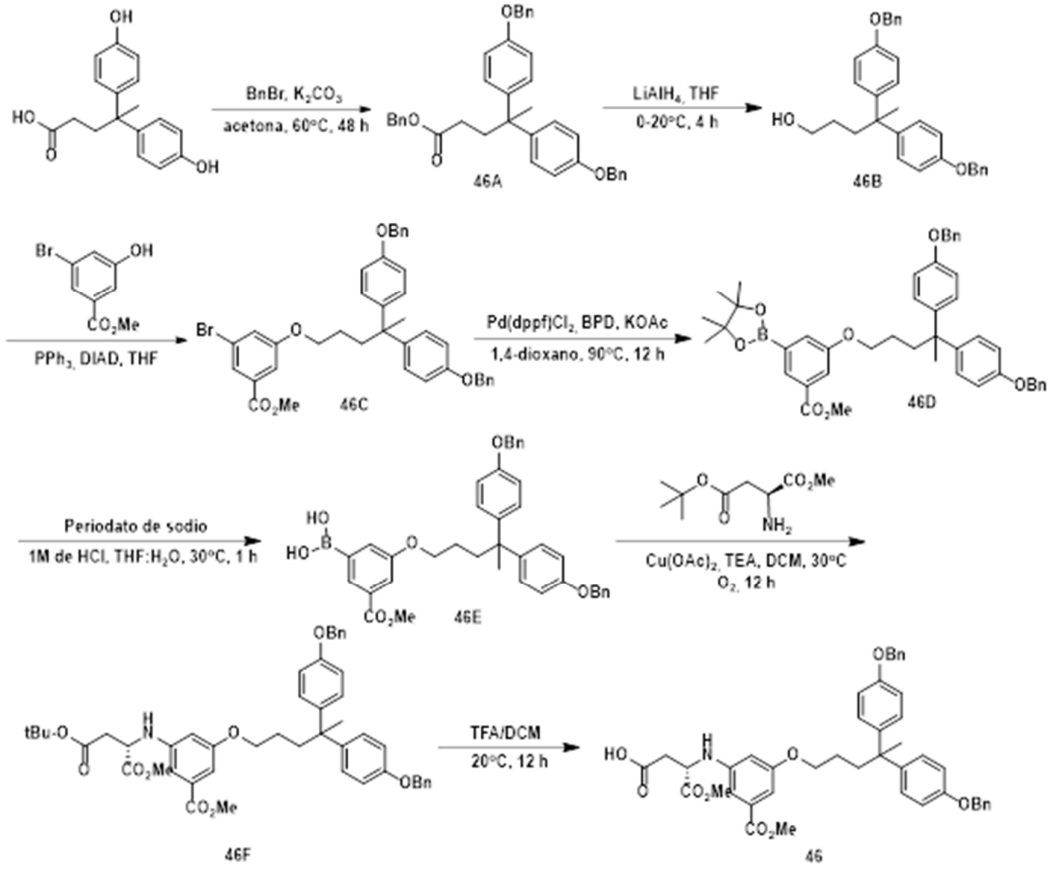
[00698] A una solución del **compuesto 45E** (4,5 g, 6,36 mmol, 1 *eq.*) en THF (60 ml) se añadió Pd/C (0,7 g, 658 µmol, pureza del 10 %). La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 h bajo una atmósfera de hidrógeno (15 psi), se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo::EtOAc a DCM/MeOH) para obtener el **compuesto 45F** (3,3 g, rendimiento del 98 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 528,3; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,18 (s, 2H), 8,21 - 8,09 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 6,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 3,83 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 5H), 3,43 (dd, *J* = 5,5, 9,0 Hz, 2H), 3,17 (t, *J* = 10,3 Hz, 2H), 2,31 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,52 (s, 3H).

2.84 Síntesis del compuesto 45

[00699] A una solución del **compuesto 45F** (3,0 g, 5,69 mmol, 1 *eq.*) en THF (5 ml) y H_2O (5 ml) se añadió LiOH (545 mg, 22,8 mmol, 4 *eq.*) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h, se concentró a presión reducida, se añadió H_2O (5 ml) al residuo y se añadió 2 N de HCl (~5 ml) hasta pH=2. La suspensión se filtró y purificó a presión reducida para obtener el **Intermedio 45** (2,9 g, rendimiento del 99 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 514,3.

B17. Síntesis del intermedio 46

Esquema B17.



2.85 Síntesis del compuesto 46A

[00700] A una mezcla de ácido 4,4-bis(4-hidroxifenil)pentanoico (10,0 g, 34,9 mmol, 1 *eq.*) y K_2CO_3 (24,1 g, 174,6 mmol, 5,0 *eq.*) en acetona (100 ml) se añadió BnBr (20,7 ml, 175 mmol, 5,0 *eq.*) a 20 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 48 h, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), la capa orgánica se lavó con H_2O (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, **éter de petróleo:EtOAc**) para obtener el **compuesto 46A** (15,5 g, rendimiento del 80 %) como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7,46 - 7,30 (m, 15H), 7,10 (s, 4H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 5,07 (s, 2H), 5,03 (s, 4H), 2,48 - 2,41 (m, 2H), 2,21 - 2,14 (m, 2H), 1,58 (s, 3H).

2.86 Síntesis del compuesto 46B.

[00701] Una mezcla de $LiAlH_4$ (2,8 g, 75,1 mmol, 4,0 *eq.*) en THF (50 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. El **compuesto 46A** (10,4 g, 18,7 mmol, 1,0 *eq.*) en THF (50 ml) se añadió gota a gota, la temperatura se calentó a 20 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de H_2O (2,8 ml), NaOH al 15 % (2,8 ml) y H_2O (8,0 ml) a 0 °C. La mezcla se filtró y purificó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 46B** (8,2 g, rendimiento del 97 %) como un sólido blanco; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7,51 - 7,32 (m, 10H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 5,05 (s, 4H), 3,61 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,44 - 1,34 (m, 2H)

2.87 Síntesis del compuesto 46C

[00702] A una solución del **compuesto 46B** (6,0 g, 13,2 mmol, 1,0 *eq.*) y 3-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo (3,1 g, 13,2 mmol, 1,0 *eq.*) en THF (60 ml) se añadió PPh_3 (5,2 g, 19,9 mmol, 1,5 *eq.*) a 15 °C. La mezcla se desgasificó y purgó con nitrógeno 3 veces. Se añadió DIAD (4,0 g, 19,8 mmol, 3,8 ml, 1,5 *eq.*) gota a gota a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h bajo una atmósfera de nitrógeno y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 46C** (7,1 g, rendimiento del 81 %) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7,75 (s, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 11H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 5,05 (s, 4H), 3,96 - 3,89 (m, 5H), 2,26 - 2,18 (m, 2H), 1,64 (m, 5H).

2.88 Síntesis del compuesto 46D

[00703] A una solución del **compuesto 46C** (5,7 g, 8,5 mmol, 1,0 *eq.*) en 1,4-dioxano (57 ml) se añadió BPD (5,4 g, 21,4 mmol, 2,5 *eq.*), KOAc (2,9 g, 29,9 mmol, 3,5 *eq.*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (627 mg, 856 µmol, 0,1 *eq.*). La mezcla se desgasificó y purgó con nitrógeno 3 veces, se agitó a 90 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (60 δ 1,6 ml), la capa orgánica se lavó con H_2O (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 46D** bruto (7,62 g) como un aceite incoloro; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8,05 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 1,6, 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 10H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 5,04 (s, 4H), 4,00 - 3,95 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,26 - 2,20 (m, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 5H), 1,36 (s, 12H).

2.89 Síntesis del compuesto 46E

[00704] A una solución del **compuesto 46D** (720 mg, 1,0 mmol, 1,0 *eq.*) y peryodato de sodio (97,9 µl, 1,7 mmol, 1,7 *eq.*) en THF (32 ml) y H_2O (8 ml) se añadió 1M de HCl (5,7 ml, 5,7 *eq.*). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h, se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2SO_3 (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener el **compuesto 46E** bruto (669 mg) como un sólido blanco; LCMS [M-H]:629,2; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8,43 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,0 Hz,

1H), 7,46 - 7,29 (m, 10H), 7,19 - 7,12 (m, 4H), 6,92 - 6,86 (m, 4H), 5,06 - 4,99 (m, 4H), 4,10 - 4,01 (m, 2H), 3,98 - 3,92 (m, 3H), 2,32 - 2,20 (m, 2H), 1,74 - 1,61 (m, 5H).

2.90 Síntesis del compuesto 46F

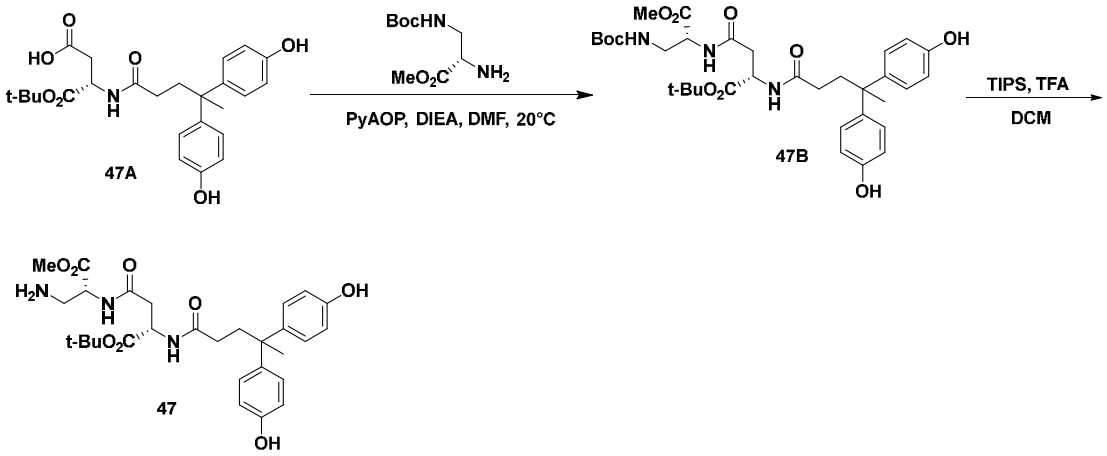
[00705] A una solución del **compuesto 46E** (2,1 g, 3,3 mmol, 1,0 *eq.*) y 4-(*terc*-butil)-1-metil-L-aspartato (1,3 g, 6,6 mmol, 2,0 *eq.*) en DCM (21 ml) se añadieron tamices moleculares de 4Å (2,1 g), TEA (464 µl, 16,6 mmol, 5,0 *eq.*) y $Cu(OAC)_2$ (3,0 g, 16,6 mmol, 5,0 *eq.*) a 30 °C. La mezcla se desgasificó y purgó con oxígeno 3 veces y se agitó a 30 °C durante 12 h bajo una atmósfera de oxígeno. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (80 ml), se filtró, las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, **éter de petróleo:EtOAc**) para obtener el **compuesto 46F** bruto (2,1 g) como un sólido amarillo; LCMS [M+H]:788,5; RMND de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7,45 - 7,33 (m, 10H), 7,14 (br d, J = 8,8 Hz, 4H), 6,94 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 6,89 (br d, J = 8,8 Hz, 4H), 6,36 (s, 1H), 5,05 - 5,02 (m, 4H), 4,43 - 4,38 (m, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 5H), 3,76 (s, 3H), 2,87 - 2,75 (m, 2H), 2,25 - 2,17 (m, 2H), 1,66 - 1,59 (m, 5H), 1,44 (s, 9H)

2.91 Síntesis del compuesto 46

[00706] Una mezcla del **compuesto 46F** (1,9 g, 2,4 mmol, 1,0 *eq.*) en TFA (9 ml) y DCM (45 ml) se agitó a 20 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 46** bruto (1,9 g) como un aceite amarillo; LCMS [M+H]:732,4; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7,46 - 7,31 (m, 10H), 7,13 (br d, J = 8,8 Hz, 4H), 6,96 (br s, 2H), 6,89 (br d, J = 8,8 Hz, 4H), 6,37 (br s, 1H), 5,03 (s, 4H), 4,46 (br t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 2,99 - 2,93 (m, 2H), 2,23 - 2,17 (m, 2H), 1,65 - 1,56 (m, 5H).

B18. Síntesis del intermedio 47

Esquema B18.



2.92 Síntesis del compuesto 47B.

[00707] A una mezcla de (*S*)-2-amino-3-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (2,0 g, 9,16 mmol, 1 *eq.*) y el **compuesto 47A** (4,19 g, 9,16 mmol, 1 *eq.*) en DMF (20 ml) se añadió DIEA (3,19 mmol, 18,3 mmol, 2 *eq.*) y PYAOP (5,26 g, 10,1 mmol, 1,1 *eq.*) en una porción a 20 °C bajo una

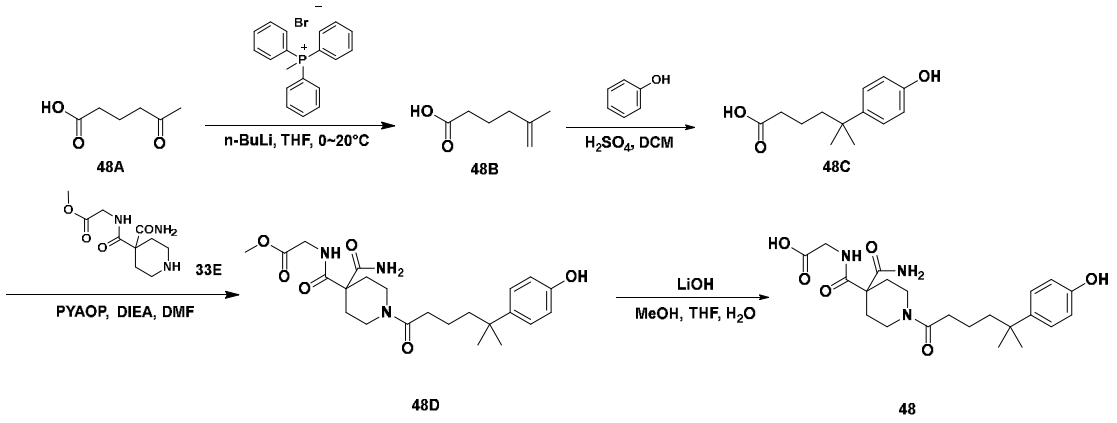
atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, **DCM:MeOH**) para obtener el **compuesto 47B** (3,4 g, rendimiento del 51 %, pureza del 90 %) como un sólido amarillo claro; LCMS [M+H]: 658,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 2H), 6,97 - 6,88 (m, *J* = 8,8 Hz, 4H), 6,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 4,39 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,23 (br t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 2H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,35 (s, 18H)

2.93 Síntesis del compuesto 47

[00708] A una mezcla del **compuesto 47B** (2,4 g, 3,65 mmol, 1 *eq.*) en DCM (60 ml) se añadió triisopropilsilano (15,0 ml, 73 mmol, 20 *eq.*) y TFA (1,90 ml, 25,5 mmol, 7 *eq.*) en una porción a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h, se vertió en agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml*).* La fase orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ (3 x 30 ml), salmuera (2 x 30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y purificó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **Intermedio 47** (800 mg, rendimiento del 39 %) como un sólido amarillo claro; LCMS [M+H]: 558,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,05 - 6,97 (m, 4H), 6,72 - 6,64 (m, 4H), 4,59 (dd, *J* = 5,6, 6,8 Hz, 1H), 4,45 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 3,74 - 3,69 (m, 3H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,73 (dd, *J* = 6,2, 7,8 Hz, 2H), 2,40 - 2,32 (m, 2H), 2,06 - 2,02 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

B18. Síntesis del intermedio 48

Esquema B19.



2.94 Síntesis del compuesto 48B.

[00709] A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (247 g, 692 mmol) en THF (600 ml) se añadió 2,5 M de *n*-BuLi (277 ml, 693 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, el **compuesto 48A** (28 ml, 231 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl (200 ml) a 0 °C, se diluyó con H_2O (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de

petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 48B** (25 g, 95 %) como un aceite blanco; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,72 (br s, 1H), 4,73 (br d, J = 19,9 Hz, 2H), 2,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,11 - 2,04 (m, 2H), 1,79 (quin, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,73 (s, 3H).

2.95 Síntesis del compuesto 48C

[00710] A una solución del **compuesto 48B** (5,0 g, 39,0 mmol) y fenol (17,1 ml, 195 mmol) en DCM (150 ml) se añadió H_2SO_4 (10,4 ml, 195 mmol) a -20 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 48C** (1,5 g, rendimiento del 17 %) como un sólido blanco; LCMS: $[M-1]^+$ = 221,3; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,92 (br s, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H) 6,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H) 2,08 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H) 1,46 - 1,57 (m, 2 H) 1,22 (br d, *J* = 3,8 Hz, 2 H) 1,19 (s, 6 H).

2.96 Síntesis del compuesto 48D

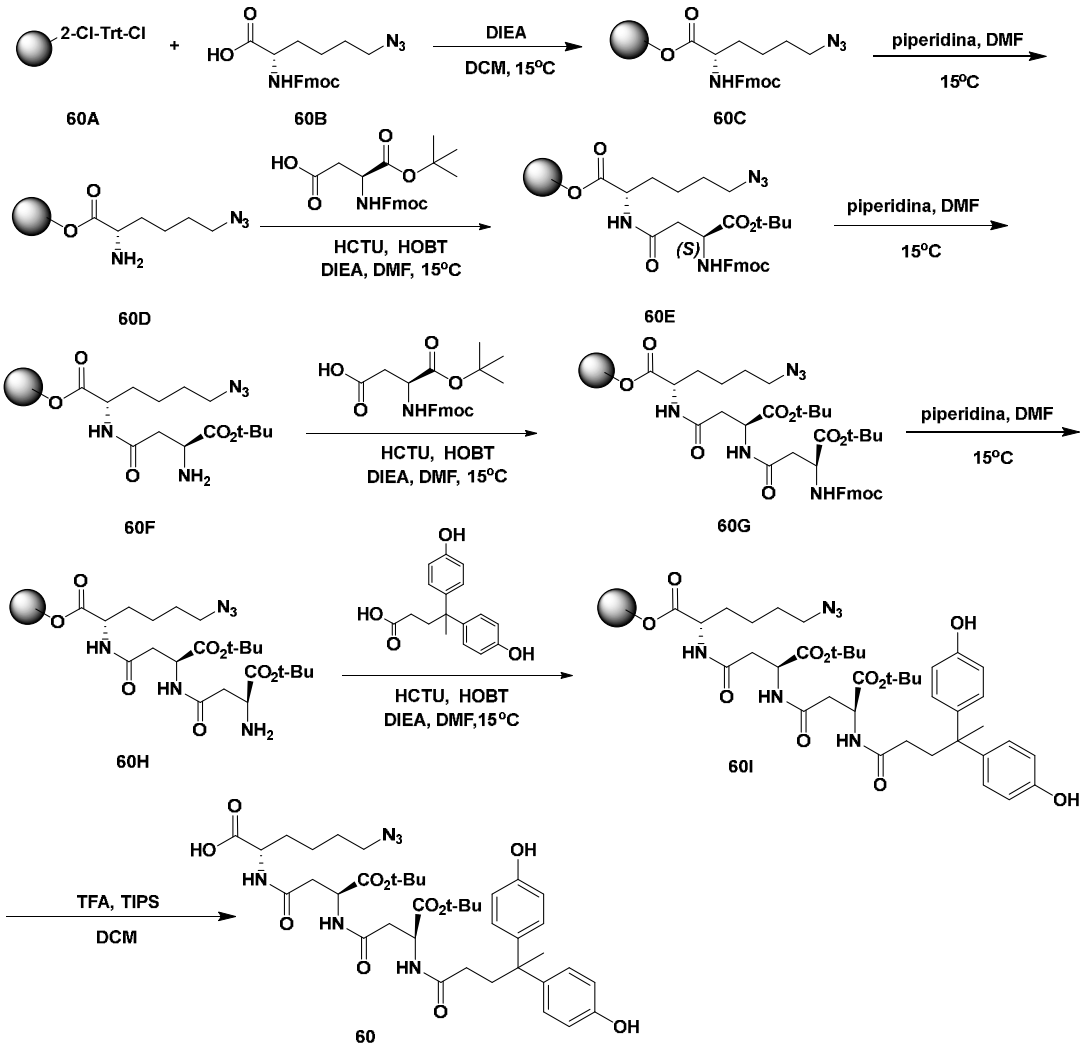
[00711] A una solución del **compuesto 48C** (1,35 g, 6,07 mmol) y el **compuesto 33E** (1,70 g, 6,98 mmol, 1,15 *eq.*) en DMF (20 ml) se añadió DIEA (3,17 ml, 18,2 mmol) y PyAOP (3,80 g, 7,29 mmol, 1,2 *eq.*) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 48D** (1,5 g, rendimiento del 55 %) como un sólido blanco; LCMS $[M+H]^+$ = 448,5; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (s, 1 H) 8,15 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H) 7,07 (s, 1 H) 6,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H) 3,83 (d, *J* = 5,8 Hz, 2 H) 3,62 (s, 4 H) 3,38 - 3,49 (m, 1 H) 3,21 - 3,31 (m, 1 H) 3,14 (br d, *J*=3,6 Hz, 1 H) 2,18 (br t, *J*=7,4 Hz, 2 H) 1,93 - 2,07 (m, 2 H) 1,72 - 1,90 (m, 2 H) 1,48 - 1,57 (m, 2 H) 1,22 - 1,29 (m, 2 H) 1,20 (s, 6 H).

2.97 Síntesis del compuesto 48

[00712] A una solución del **compuesto 48D** (1,0 g, 2,23 mmol, 1 *eq.*) en THF (3 ml), MeOH (3 ml) y H_2O (3 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (141 mg, 3,35 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar los compuestos orgánicos. La fase acuosa se ajustó hasta pH=5 con 1 M de HCl, el sólido resultante se filtró y la torta de filtración se secó a presión reducida para obtener el **compuesto 48** (850 g, rendimiento del 88 %) como un sólido blanco; LCMS $[M+H]^+$ = 434,5; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,08 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,12 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,74 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,70 - 3,56 (m, 2H), 3,54 - 3,29 (m, 2H), 3,23 (br t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,13 (br t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,17 (br t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,90 - 1,71 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).

C1. Síntesis del Intermedio 60

Esquema C1.



***3.1 Preparación del compuesto* 60C**

[00713] A una mezcla de resina 2-Cl-Trt-Cl (15,5 g, 1,09 mmol/g) en DCM (100 ml) se añadió DIEA (17,5 g, 135 mmol, 8 *eq.*) y el **compuesto 60B** en DCM (100 ml) a 15 °C, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó la torta de filtración con DCM (3 x 300 ml), DMF (2 x 300 ml), MeOH (3 x 300 ml) y DMF (2 x 300 ml), la resina se secó con nitrógeno y se utilizó directamente en la siguiente reacción.

***3.2 Preparación del compuesto* 60D**

[00714] Una mezcla del **compuesto 60C** en piperidina (20 ml) y DMF (80 ml) se agitó a 15 °C durante 10 min bajo una atmósfera de nitrógeno. El procedimiento se repitió cuatro veces, la torta se lavó con DCM (2 x 300 ml) y DMF (2 x 300 ml), la resina se secó con nitrógeno y se utilizó directamente en la siguiente reacción.

***3.3 Preparación del compuesto* 60E**

[00715] Una mezcla del **compuesto 60D** (10,3 g, 25,1 mmol, 1,5 *eq.*), HCTU (10,4 g, 25,1 mmol, 1,5 *eq.*), HOBt (3,39 g, 25,1 mmol, 1,5 *eq.*) y DIEA (6,49 g, 50,2 mmol, 3 *eq.*) en DMF (100 ml) se agitó a 15 °C durante 30 min. La solución se añadió a una solución del **compuesto 60E** en DMF (100 ml) a 15 °C y la mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla, se lavó la torta con DMF (200 ml), DCM

(3 x 200 ml) y DMF (2 x 200 ml), se secó la resina con nitrógeno y se utilizó directamente en la siguiente reacción.

***3.4 Preparación del compuesto* 60F**

[00716] Una mezcla del **compuesto 60E** en piperidina (20 ml) y DMF (80 ml) se agitó a 15 °C durante 10 min bajo una atmósfera de nitrógeno. El procedimiento se repitió cuatro veces, la torta se lavó con DCM (2 x 300 ml) y DMF (2 x 300 ml), la resina se secó con nitrógeno y se utilizó directamente en la siguiente reacción.

***3.5 Preparación del compuesto* 60G**

[00717] Una mezcla del **compuesto 60F** (10,3 g, 24,9 mmol, 1,5 *eq.*), HCTU (10,3 g, 24,9 mmol, 1,5 *eq.*), HOBt (3,37 g, 24,9 mmol, 1,5 *eq.*), DIEA (8,68 ml, 49,8 mmol, 3 *eq.*) en DMF (100 ml) se agitó a 15 °C durante 30 min. La mezcla se añadió a una solución de ácido (*S*)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(terc-butoxi)-4-oxobutanoico en DMF (100 ml) y se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla se filtró, la torta se lavó con DMF (100 ml), DCM (3 x 200 ml) y DMF (2 x 200 ml), la resina se secó con nitrógeno y se utilizó directamente en la reacción siguiente.

***3.6 Preparación del compuesto* 60H**

[00718] Una mezcla del **compuesto 60G** en piperidina (20 ml) y DMF (80 ml) se agitó a 15 °C durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. El procedimiento se repitió cuatro veces, la torta se lavó con DCM (2 x 30 ml) y DMF (2 x 30 ml), la resina se secó con nitrógeno y se utilizó directamente en la siguiente reacción.

***3.7 Preparación del compuesto* 60I**

[00719] Una mezcla de ácido 4,4-*bis*(4-hidroxifenil)pentanoico (4,74 g, 16,6 mmol, 1 *eq.*), HCTU (6,85 g, 16,6 mmol, 1 *eq.*), HOBt (2,24 g, 16,6 mmol, 1 *eq.*) y DIEA (8,65 ml, 49,7 mmol, 3 *eq.*) en DMF (60 ml) se agitó a 15 °C durante 1 min. La mezcla se añadió a una solución del **compuesto 60H** en DMF (130 ml) y se agitó a 15 °C durante 0,5 h. La mezcla se filtró, la torta se lavó con DMF (300 ml), DCM (3 x 300 ml), DMF (2 x 300 ml) y DCM (2 x 300 ml), la resina se secó con nitrógeno y se utilizó directamente en la siguiente reacción.

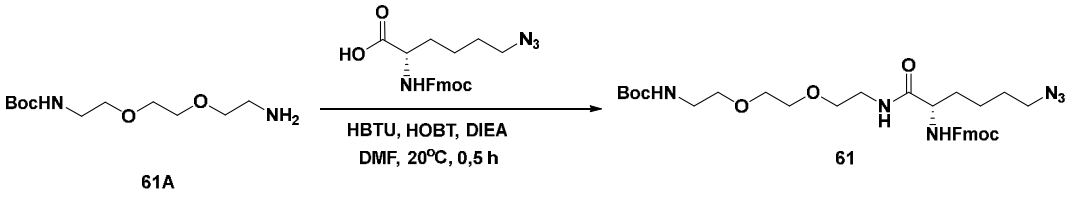
3.8 Preparación del intermedio 60

[00720] A una solución del **compuesto 60I** en DCM (100 ml) se añadió TFA (1 ml) y TIPS (2,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 10 min. El procedimiento se repitió tres veces, se añadió THF (100 ml) y se agitó a 15 °C durante 10 min. La mezcla se filtró, el filtrado se diluyó en MeOH, se lavó con $NaHCO_3$ (3,4 g en 50 ml de H_2O), la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y purificó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener **un intermedio 60** (14 g, pureza del 85 %). Una porción (7,0 g) del **intermedio 60** se purificó adicionalmente mediante HPLC *preparativa* (columna: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 15 um); fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 40 %-70 %, 20 min) para obtener el **intermedio 60** (2,7 g) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 783,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,63 (br s, 1 H) 9,15 (s, 2 H) 8,08 - 8,22 (m, 2 H) 7,90 (br d, *J*=7,60 Hz, 1 H) 6,93 (br d, *J*=8,40 Hz, 4 H) 6,64 (br d, *J*=8,80 Hz, 4 H) 4,41 (quin, *J*=6,80 Hz, 2 H) 4,19 (td, *J*=8,00, 5,20 Hz, 1 H) 3,29 (t, *J*=6,40

Hz, 2 H) 2,52 - 2,60 (m, 3 H) 2,39 - 2,47 (m, 1 H) 2,12 - 2,23 (m, 2 H) 1,80 - 1,91 (m, 2 H) 1,63 - 1,76 (m, 1 H) 1,48 - 1,62 (m, 3 H) 1,46 (s, 3 H) 1,35 (s, 20 H).

C2. Síntesis del Intermedio 61

Esquema C2.

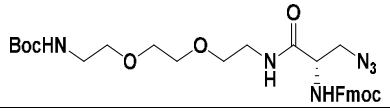


[00721] ***3.9 Preparación del Intermedio 61***

[00722] A una solución de *N*2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-N6-diazo-L-lisina (1,0 g, 2,54 mmol, 1 *eq.*) en DMF (10 ml) se añadió HBTU (962 mg, 2,54 mmol, 1 *eq.*), HOBt (343 mg, 2,54 mmol, 1 *eq.*) y DIEA (1,32 ml, 7,61 mmol, 3 *eq.*). Se añadió a la mezcla el **compuesto 61A** (755 mg, 3,04 mmol, 1,2 *eq.*), la reacción se agitó a 20 °C durante 0,5 h, se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **Intermedio 61** (1,55 g, rendimiento del 83 %, pureza del 84,6 %) como un aceite amarillo claro; LCMS [M+H]: 625,3; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (br d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 6,73 – 6,49 (m, 1H), 5,73 - 5,39 (m, 1H), 5,16 - 4,82 (m, 1H), 4,53 - 4,27 (m, 2H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 3,68 - 3,49 (m, 9H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,27 (br t, *J* = 6,6 Hz, 4H), 1,92 - 1,79 (m, 3H), 1,62 (dt, *J* = 6,6, 13,6 Hz, 2H), 1,43 (br s, 11H).

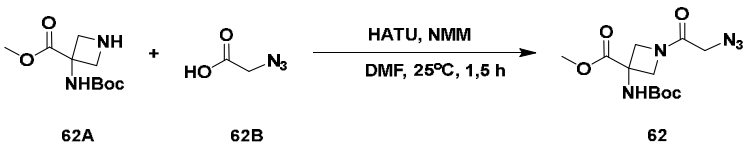
[00723] Los compuestos en la **tabla 8.1** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema C2**.

Tabla 8.1.

Intermedio	Estructura	m/z
61,1		[M+H]: 583,4

C3. Síntesis del Intermedio 62

Esquema C3.

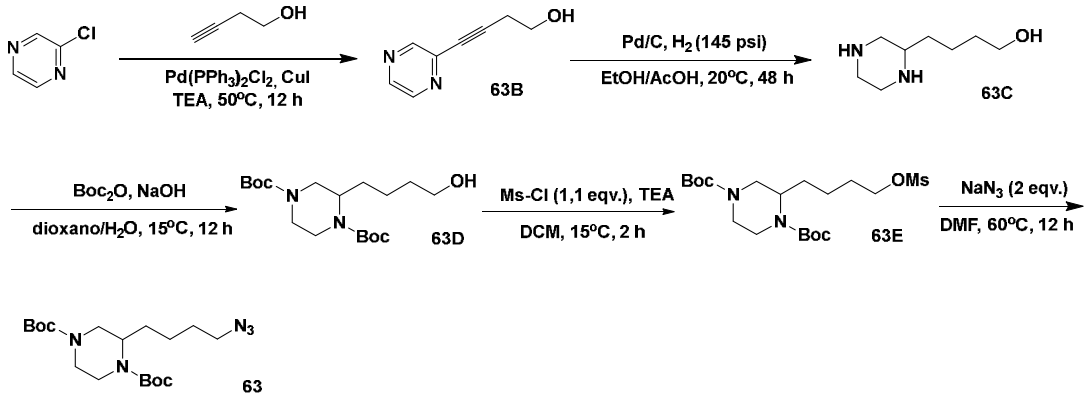


3.10 Síntesis del Intermedio 62

[00724] A una solución del **compuesto 62B** en DMF (60 ml) se añadió HATU (11,9 g, 31,3 mmol, 1,2 *eq.*) a -30 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Se añadió una solución del **compuesto 62A** (6,0 g, 26,1 mmol, 1 *eq.*) en DMF (6 ml) y NMM (8,59 ml, 78,2 mmol, 3 *eq.*) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 200 ml), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 62** (5,0 g, rendimiento del 61 %) como un sólido blanco.

C4. Síntesis del Intermedio 63

Esquema C4.



3.11 Síntesis del compuesto 63B

[00725] A una solución de 2-cloropiracina (7,81 ml, 87,3 mmol, 1 *eq.*) y but-3-in-1-ol (8,59 ml, 114 mmol, 1,3 *eq.*) en TEA (50 ml) se añadió CuI (299 mg, 1,57 mmol, 0,018 *eq.*) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,10 g, 1,57 mmol, 0,018 *eq.*) a 15 °C, y la mezcla se agitó en un tubo sellado a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, **éter de petróleo: EtOAc**) para obtener el **compuesto 63B** (21,8 g, rendimiento del 84 %) como un sólido amarillo; LCMS [M+H]: 149,2; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,64 (s, 1H), 8,53 - 8,49 (m, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,49 (br s, 1H).

3.12 Síntesis del compuesto 63C

[00726] A una solución del **compuesto 63B** (20 g, 135 mmol, 1 *eq.*) en EtOH (250 ml) y AcOH (10 ml) se añadió Pd/C (10 g, pureza del 10 %) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C bajo una atmósfera de hidrógeno (145 psi) durante 48 h. La mezcla se filtró y concentró para obtener el **compuesto 63C** bruto (40 g) como un sólido amarillo; LCMS [M+H]: 159,5; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,37 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,97 - 2,81 (m, 2H), 2,78 - 2,57 (m, 2H), 2,32 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,84 (s, 7H), 1,44 - 1,21 (m, 4H).

3.13 Síntesis del compuesto 63D

[00727] A una solución del **compuesto 63C** (30 g, 190 mmol, 1 *eq.*) en dioxano (240 ml) y H_2O (90 ml) se añadió NaOH (22,8 g, 569 mmol, 3 *eq.*) y Boc_2O (109 ml, 474 mmol, 2,5 *eq.*) a 15 °C, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl (100 ml) a 20 °C y se extrajo con DCM (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas

se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, **éter de petróleo:EtOAc**) para obtener el **compuesto 63D** (30 g, rendimiento del 44 %) como un aceite amarillo; LCMS [M-155]: 203,2; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,35 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,03 - 3,84 (m, 2H), 3,81 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,37 (q, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,99 - 2,63 (m, 3H), 1,39 (s, 18H), 1,38 - 1,32 (m, 2H), 1,32 - 1,17 (m, 2H).

3.14 Síntesis del compuesto 63E

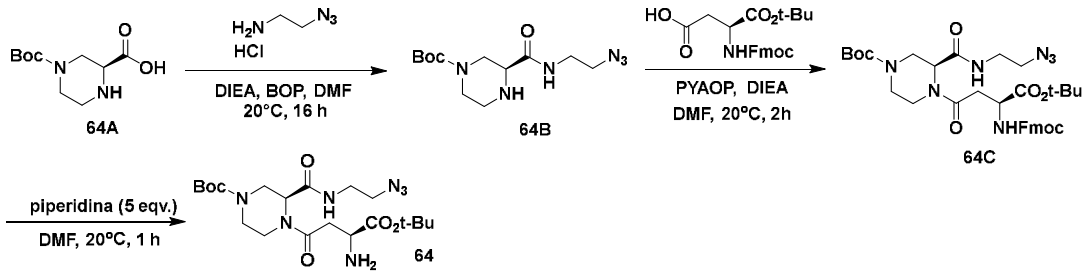
[00728] A una solución del **compuesto 63D** (5,0 g, 14,0 mmol, 1 *eq.*) en DCM (50 ml) se añadió TEA (2,91 ml, 20,9 mmol, 1,5 *eq.*) y MsCl (1,19 ml, 15,3 mmol, 1,1 *eq.*) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl acuoso (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener el **compuesto 63E** bruto (6,0 g) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,18 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,06 - 3,66 (m, 4H), 3,32 (s, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,05 (q, 6H), 1,68 (q, 2H), 1,40 (s, 18H).

3.15 Síntesis del compuesto 63

[00729] A una solución del **compuesto 63E** (36 g, 82,5 mmol, 1 *eq.*) en DMF (150 ml) se añadió NaN_3 (10,7 g, 165 mmol, 2 *eq.*) a 15 °C, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, **éter de petróleo:EtOAc**) para obtener el **compuesto 63** (22 g, rendimiento del 70 %) como un aceite incoloro; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,04 - 3,84 (m, 2H), 3,80 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,73 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,03 - 2,60 (m, 4H), 1,55 (q, 3H), 1,48 - 1,45 (m, 1H), 1,40 (s, 18H), 1,34 - 1,27 (m, 1H), 1,27 - 1,19 (m, 1H).

C5. Síntesis del Intermedio 64

Esquema C5.



3.16 Preparación del compuesto 64B

[00730] A una solución de clorhidrato de 2-azidoetano-1-amina (13,3 g, 109 mmol, 1,0 *eq.*) en DMF (250 ml) se añadió DIEA (47,3 ml, 271 mmol, 2,5 *eq.*), **compuesto 64A** (25 g, 109 mmol, 1 *eq.*) y BOP (52,8 g, 119 mmol, 1,1 *eq.*), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de H_2O (10 ml) a 20 °C, se diluyó con H_2O (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NH_4Cl (150 ml), $NaHCO_3$ (150 ml) y salmuera (250 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto**

64B (27,4 g, rendimiento del 63 %, pureza del 75 %) como un aceite anaranjado; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,24 (br s, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,51 - 3,39 (m, 5H), 3,21 - 3,12 (m, 3H), 3,04 (br d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

3.17 Síntesis del intermedio 64C

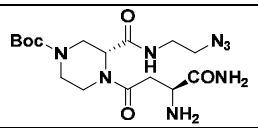
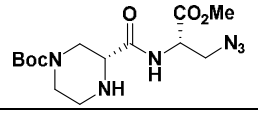
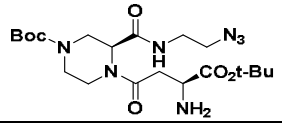
[00731] A una solución del **compuesto 64B** (6,00 g, 12,1 mmol, pureza del 60 %, 1 *eq.*), ácido (*S*)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(terc-butoxi)-4-oxobutanoico (4,96 g, 24,1 mmol, 1 *eq.*) en DMF (60 ml) se añadió DIEA (4,20 ml, 24,1 mmol, 2 *eq.*) y PyAOP (6,92 g, 13,3 mmol, 1,1 *eq.*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h, se apagó con la adición de H_2O (50 ml) a 20 °C y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 64C** (8,0 g, rendimiento del 96 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 692; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,33 (br s, 1H), 8,17 - 8,11 (m, 1H), 7,89 (br d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,70 (br d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 3H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,41 - 4,14 (m, 5H), 3,73 (br d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,40 - 3,30 (m, 4H), 3,27 - 3,13 (m, 2H), 1,45 - 1,30 (m, 18H).

3.18 Síntesis del intermedio 64

[00732] A una solución del **compuesto 64C** (5,0 g, 7,23 mmol, 1 *eq.*) en DMF (60 ml) se añadió piperidina (3,57 ml, 36,1 mmol, 5 *eq.*), la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **Intermedio 64** bruto (3,6 g) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 470,3; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,42 - 8,19 (m, 1H), 4,28 (br d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,85 - 3,69 (m, 3H), 3,56 - 3,41 (m, 2H), 3,30 - 3,07 (m, 5H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 1,49 - 1,29 (m, 18H).

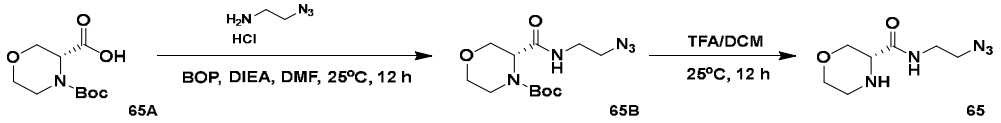
[00733] Los compuestos en la **tabla 8.2** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema C5**.

Tabla 8.2.

Intermedio	Estructura	m/z
64,1		[M+H]: 413,3
64,2		[M+H]: 357,3
64,3		[M+H]: 470,3

C6. Síntesis del Intermedio 65

Esquema C6.



***3.19 Preparación del compuesto* 65B**

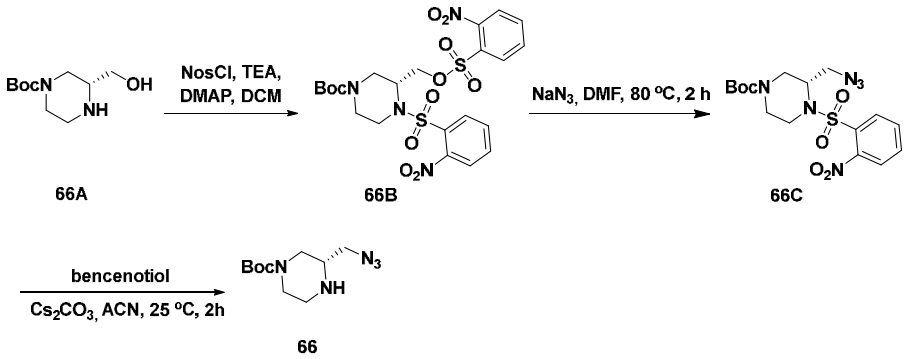
[00734] A una solución del **compuesto 65A** (10 g, 43,2 mmol, 1 *eq.*), clorhidrato de 2-azidoetano-1-amina (5,30 g, 43,2 mmol, 1 *eq.*) en DMF (50 ml) se añadió BOP (21,0 g, 47,6 mmol, 1,1 *eq.*) y DIEA (30,1 ml, 173 mmol, 4 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 65B** (11,4 g, rendimiento del 88 %) como un aceite amarillo; LCMS [M-100]: 200; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (br s, 1H), 4,31 - 4,09 (m, 2H), 3,76 (br s, 1H), 3,61 - 3,50 (m, 2H), 3,36 (br s, 3H), 3,24 (br s, 2H), 1,36 (br s, 9H).

3.20 Preparación del Intermedio 65

[00735] A una solución del **compuesto 65B** (11,4 g, 38,2 mmol, 1 *eq.*) en DCM (90 ml) se añadió TFA (30 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el **Intermedio 65** bruto (7,61 g) como un aceite; LCMS [M+H]: 200,2; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,51 (br d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,52 (br dd, *J* = 3,7, 10,5 Hz, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 4,02 (br d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,87 (br t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,75 (br t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 3,48 (br dd, *J* = 4,2, 10,4 Hz, 3H), 3,40 - 3,33 (m, 3H).

C7. Síntesis del Intermedio 66

Esquema C7.



***3.21 Preparación del compuesto* 66B**

[00736] A una solución del **compuesto 66A** (25 g, 116 mmol, 1 *eq.*) en DCM (500 ml) se añadió NosCl (79,4 g, 358 mmol, 3,1 *eq.*), DMAP (141 mg, 1,16 mmol, 0,01 *eq.*) y TEA (64,4 ml, 462 mmol, 4 *eq.*) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h, se vertió en agua (500 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 500 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 500 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (columna: Welch Xtimate C18 250*100mm#10um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 45 %-75 %, 20 min) para obtener el **compuesto 66B** (40 g, rendimiento del 59 %) como un sólido amarillo.

***3.22 Preparación del compuesto* 66C**

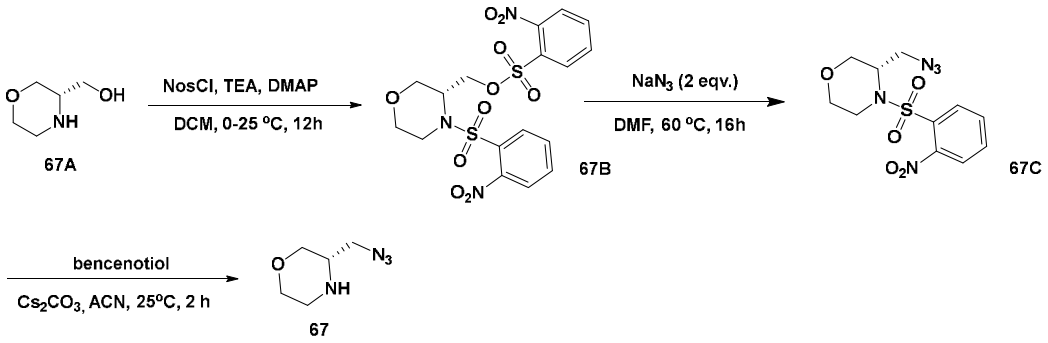
[00737] A una solución del **compuesto 66B** (10 g, 17,1 mmol, 1 *eq.*) en DMF (100 ml) se añadió NaN_3 (2,22 g, 34,1 mmol, 2 *eq.*) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 200 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 66C** (8,4 g, rendimiento del 58 %) como un sólido amarillo claro; RMN de ^1H (400 1,52 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 - 8,04 (m, 1H), 7,87 - 7,64 (m, 3H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,79 - 3,58 (m, 1H), 3,54 - 3,37 (m, 2H), 3,27 - 3,15 (m, 1H), 3,03 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,93 - 2,66 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 9H).

3.23 Preparación del Intermedio 66

[00738] A una mezcla del **compuesto 66C** (8,0 g, 18,8 mmol, 1 *eq.*) en ACN (80 ml) se añadió bencenotiol (3,83 ml, 37,5 mmol, 2 *eq.*) y Cs_2CO_3 (12,2 g, 37,5 mmol, 2 *eq.*) a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de una solución NaOH 2 M (200 ml) a 25 °C y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 66** (8,2 g, rendimiento del 56 %) como un sólido amarillo claro; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,42 (dd, *J* = 4,4, 12,2 Hz, 1H), 3,26 (dd, *J* = 7,7, 12,1 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,61 (s, 1H), 1,46 (s, 9H).

C8. Síntesis del Intermedio 9

Esquema C8.



***3.24 Preparación del compuesto* 67B**

[00739] A una solución del **compuesto 67A** (6,0 g, 39,1 mmol, 1 *eq.*) en DCM (60 ml) se añadió TEA (21,8 ml, 156 mmol, 4 *eq.*) y DMAP (48 mg, 391 µmol, 0,01 *eq.*). Se añadió cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (26,8 g, 121 mmol) a 0 °C, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h, se extrajo con DCM (2 x 10 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc) para obtener el **compuesto 67B** (11 g, rendimiento del 56 %) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 - 8,17 (m, 3H), 8,04 (td, *J*=7,75, 1,38 Hz, 1H), 7,92 - 7,99 (m, 2H), 7,79 - 7,92 (m, 2H), 4,99 (br s, 1H), 4,51 (dd, 2H) *J*=10,19, 7,07 Hz, 1H), 4,37 (dd,

J=10,19, 7,69 Hz, 1H), 4,12 (td, *J*= 7,19, 2,63 Hz, 1H), 3,85 (d, *J*= 12,13 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J*=11,51, 2,63 Hz, 1H), 3,50 - 3,56 (m, 1H), 3,38 - 3,47 (m, 1H), 3,16 - 3,25 (m, 1H).

***3.25 Preparación del compuesto* 67C**

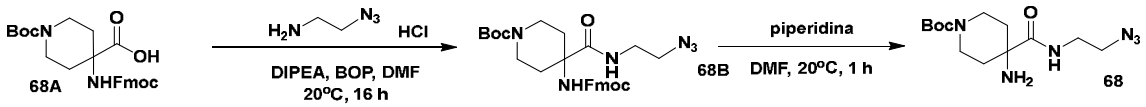
[00740] A una solución del **compuesto 67B** (4,0 g, 8,21 mmol, 1 *eq.*) en DMF (40 ml) se añadió NaN_3 (1,07 g, 16,4 mmol, 2 *eq.*) a 25 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h, se apagó con la adición de una solución saturada de K_2CO_3 a 25 °C hasta la mezcla de reacción pH =9, y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. (La fase acuosa se apagó con solución acuosa de hipoclorito de sodio (160 ml)). El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 67C** (3,8 g, rendimiento del 69 %) como un aceite amarillo; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,15 (dd, *J*=7,72, 1,57 Hz, 1H), 7,98 - 8,03 (m, 1H), 7,83 - 7,95 (m, 2H), 3,91 - 3,98 (m, 1H), 3,67 - 3,82 (m, 3H), 3,52 - 3,64 (m, 2H), 3,37 - 3,48 (m, 2H), 3,19 (td, *J*=11,86, 3,14 Hz, 1H).

***3.26 Preparación del Intermedio* 67**

[00741] A una solución del **compuesto 67C**(1,0 g, 3,06 mmol, 1 *eq.*) en ACN (14 ml) se añadió Cs_2CO_3 (1,99 g, 6,11 mmol, 2 *eq.*) y bencenotiol (623 µl, 6,11 mmol, 2 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, se apagó mediante la adición de una solución NaOH 2 M a 25 °C (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. (La fase acuosa se apagó con solución acuosa de hipoclorito de sodio). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **Intermedio 67** (500 mg, rendimiento del 69 %, pureza del 60 %) como un aceite amarillo; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,59 - 3,69 (m, 2H), 3,23 - 3,36 (m, 2H), 3,16 - 3,23 (m, 1H), 3,10 (dd, *J*=10,8, 9,3 Hz, 1H), 2,76 - 2,83 (m, 1H), 2,65 - 2,75 (m, 2H).

C9. Síntesis del Intermedio 68

Esquema C9.



***3.27 Preparación del compuesto* 68B**

[00742] A una mezcla de **HCl de 2-azidoetano-1-amina** (1,31 g, 10,7 mmol, 1 *eq.*) en DMF (40 ml) se añadió DIEA (2,1 ml, 11,8 mmol, 1,1 *eq.*) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió el **compuesto 68A** (5,0 g, 10,72 mmol, 1 *eq.*) y BOP (4,74 g, 10,72 mmol, 1 *eq.*) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h, se vertió en agua (50 ml), se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 200 ml), los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 68B** (11,8 g, rendimiento del 69 %) como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,95 - 7,86 (m, 2H), 7,82 (br s, 1H), 7,74 (br d, 1H) *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,50 (br s, 1H), 7,47 - 7,28 (m, 4H), 4,34 - 4,14 (m, 3H),

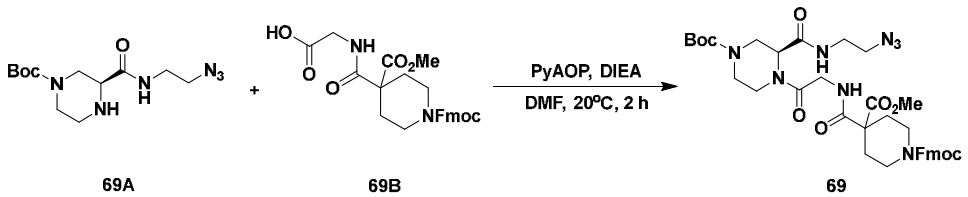
3,64 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,32 - 3,15 (m, 4H), 3,01 (br s, 2H), 1,89 (br s, 2H), 1,77 (br t, *J* = 10,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

***3.28 Preparación del Intermedio* 68**

[00743] A una mezcla del **compuesto 68B** (5,4 g, 10,1 mmol, 1 *eq.*) en DMF (100 ml) se añadió piperidina (4,99 ml, 50,5 mmol, 5 *eq.*) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **Intermedio 68** (4,5 g, rendimiento del 71 %) como un sólido amarillo claro; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,04 (br s, 1H), 4,08 - 3,90 (m, 2H), 3,49 - 3,40 (m, 4H), 3,06 (br t, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,16 (ddd, *J* = 4,6, 11,8, 13,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,42 - 1,32 (m, 2H).

C10. Síntesis del Intermedio 69

Esquema C10.

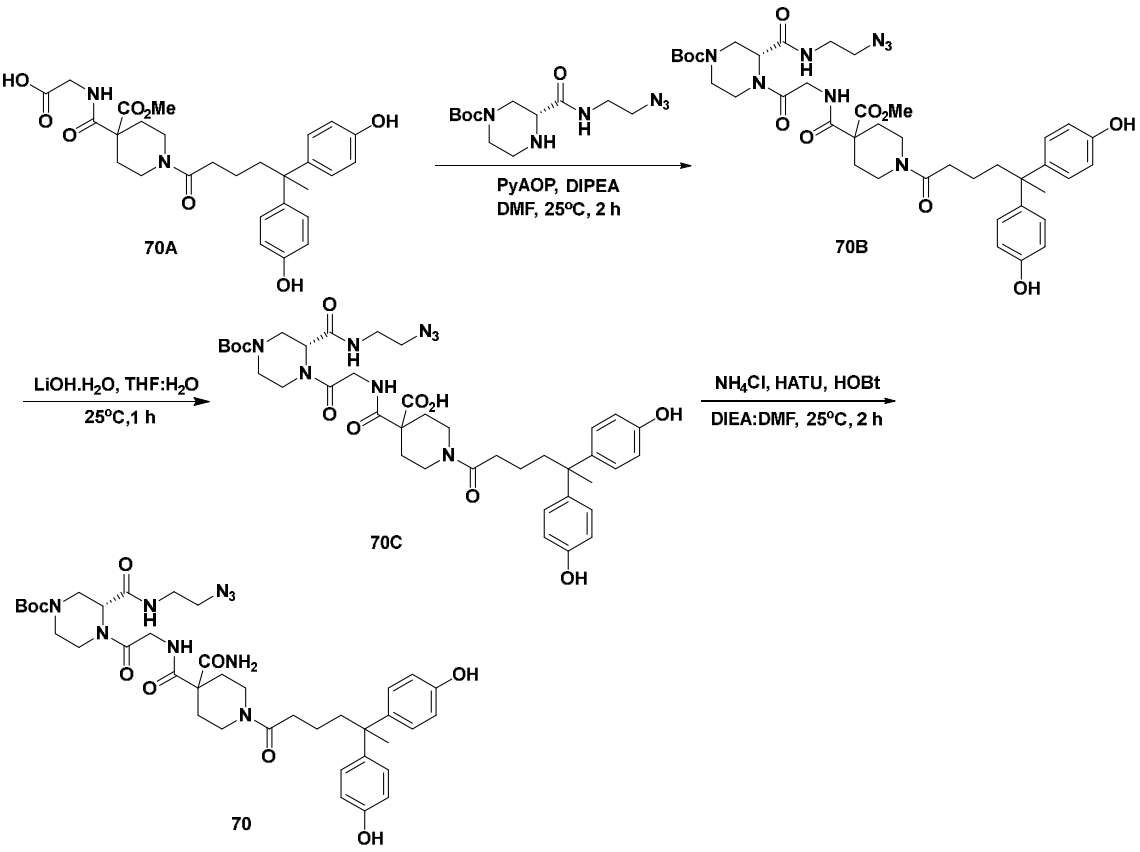


3.29 Síntesis del intermedio 69

[00744] A una mezcla del **compuesto 69A** (2,13 g, 4,29 mmol, 1 *eq.*) y el **compuesto 69B** (2,0 g, 4,29 mmol, 1 *eq.*) en DMF (15 ml) se añadió PyAOP (2,46 g, 4,72 mmol, 1,1 *eq.*) y DIEA (1,49 ml, 8,57 mmol, 2 *eq.*) a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 69** bruto (7,6 g) como un sólido blanco; LCMS [M-100]: 647,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 - 8,11 (m, 1H), 7,98 - 7,78 (m, 2H), 7,68 - 7,55 (m, 1H), 7,48 - 7,26 (m, 2H), 4,71 (br d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,46 - 4,20 (m, 2H), 4,18 - 4,07 (m, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 3H), 3,22 (br s, 13H), 2,07 - 1,69 (m, 4H), 1,47 - 1,12 (m, 15H).

C11. Síntesis del Intermedio 70

Esquema C11.



3.30 Síntesis del compuesto 70B

[00745] A una solución de (*R*)-3-((2-azidoetil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (933 mg, 3,13 mmol, 1 *eq.*) y el compuesto **70A** (1,65 g, 1,1 mmol, 1 *eq.*) en DMF (18 ml) se añadió DIEA (1,36 ml, 7,82 mmol, 2,5 *eq.*) y PyAOP (1,79 g, 3,44 mmol, 1,1 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, se dividió entre EtOAc (50 ml) y H_2O (10 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 5 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 70B** (1,62 g) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 807,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 2H), 8,19 (br t, *J*= 5,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 6,93 (d, *J*= 8,6 Hz, 4H), 6,62 (d, *J*= 8,6 Hz, 4H), 4,71 (br s, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 4,14 (br d, *J*= 5,0 Hz, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,74 - 3,61 (m, 4H), 3,58 - 3,42 (m, 3H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 3H), 3,17 (d, *J*= 5,4 Hz, 2H), 3,14 (br s, 1H), 3,01 (br dd, *J*= 2,6, 6,6 Hz, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 2H), 1,97 - 1,89 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,28 - 1,17 (m, 3H).

3.31 Síntesis del compuesto 70C

[00746] A una solución del **compuesto 70B** (1,4 g, 1,74 mmol, 1 *eq.*) en THF (8 ml) y H_2O (8 ml) se añadió LiOH.H_2O (218 mg, 5,21 mmol, 3 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y la fase acuosa se ajustó hasta pH=5-6 con HCl acuoso. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 70C** (1,36 g, rendimiento del 99 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]:793,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,37 - 8,91 (m, 1H), 8,18 (br t, *J*= 5,4 Hz, 1H), 7,91 (br s, 1H), 6,93 (d, *J*= 8,6 Hz, 4H), 6,63 (d, *J*= 8,6 Hz, 4H), 4,72 (br s, 1H), 4,31 (br d, *J*= 12,4 Hz, 1H), 4,16 - 3,86 (m, 3H), 3,80 - 3,53 (m, 5H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,30

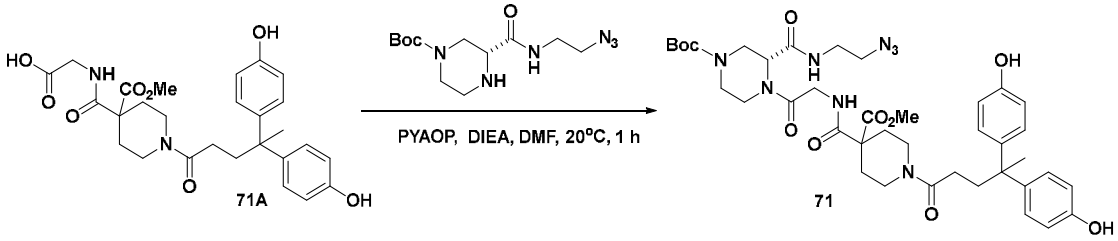
- 3,07 (m, 7H), 2,24 (br t, *J*= 7,2 Hz, 2H), 2,05 - 1,74 (m, 7H), 1,47 (s, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,24 (br d, *J*= 5,4 Hz, 2H).

3.32 Síntesis del intermedio 70

[00747] A una solución del **compuesto 70C** (1,36 g, 1,72 mmol, 1 *eq.*) en DMF (14 ml) se añadió NH_4Cl (110 mg, 2,06 mmol, 1,2 *eq.*), DIEA (598 µl, 3,43 mmol, 2 *eq.*), HATU (652 mg, 1,72 mmol, 1 *eq.*) y HOBt (278 mg, 2,06 mmol, 1,2 *eq.*). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el **intermedio 70** (900 mg, rendimiento del 66 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]:792,7; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 - 8,92 (m, 1H), 8,21 (br s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,24 (br s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 6,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 4,72 (br s, 1H), 4,39 - 4,09 (m, 2H), 3,91 (br dd, *J* = 5,0, 16,8 Hz, 1H), 3,80 - 3,61 (m, 4H), 3,35 (br d, *J* = 5,4 Hz, 3H), 3,29 - 3,07 (m, 6H), 2,24 (br s, 2H), 2,09 - 1,76 (m, 7H), 1,47 (s, 3H), 1,38 (s, 3H) 9H), 1,22 (br s, 2H).

C12. Síntesis del Intermedio 71

Esquema C12.

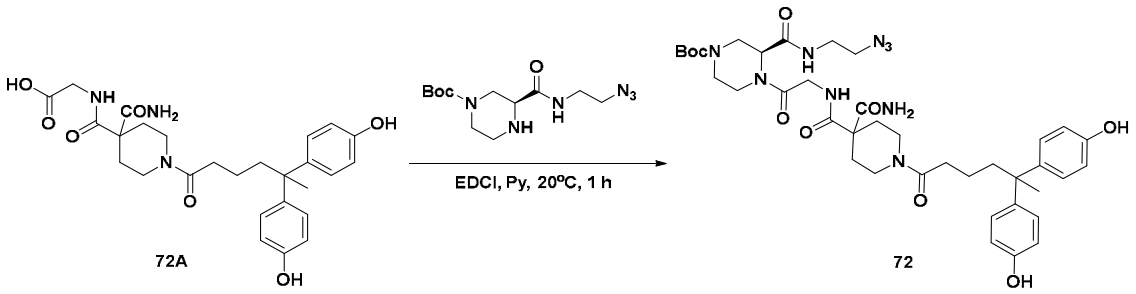


3.33 Síntesis del intermedio 71

[00748] A una mezcla de (*R*)-3-((2-azidoetil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (450 mg, 1,51 mmol, 1 *eq.*) y el **compuesto 71A** (773 mg, 1,51 mmol, 1 *eq.*) en DMF (5 ml) se añadió DIEA (657 µl, 3,77 mmol, 2,5 *eq.*) y PyAOP (865 mg, 1,66 mmol, 1,1 *eq.* a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h, se vertió en agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 120 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (**DCM:MeOH**) para obtener el **intermedio 71** (850 mg, rendimiento del 71 %) como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,02 (br d, *J* = 8,4 Hz, 5H), 6,69 (br d, *J* = 7,6 Hz, 4H), 4,10 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,83 - 3,67 (m, 5H), 3,65 - 3,53 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 4H), 3,33 - 3,30 (m, 8H), 3,28 - 3,10 (m, 3H), 2,37 - 2,24 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

C13. Síntesis del Intermedio 72

Esquema C13.

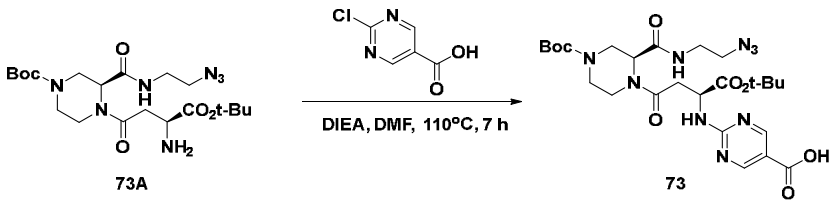


3.34 Síntesis del Intermedio 72

[00749] A una solución de (*S*)-3-((2-azidoetil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,1 g, 33,7 mmol, 1,5 *eq.*) y el **compuesto 72A** (11,5 g, 22,5 mmol, 1 *eq.*) en piridina (105 ml) se añadió EDCI (8,62 g, 45 mmol, 2 *eq.*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. La reacción se repitió y los residuos combinados se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:MeOH) para obtener el **Intermedio 72** (23 g, rendimiento del 64,6 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 792,5; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (s, 2H), 8,23 (br t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,24 (br s, 1H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 6,63 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 4,72 (br s, 1H), 4,35 - 4,13 (m, 2H), 3,92 (br dd, J = 4,8, 16,8 Hz, 1H), 3,83 - 3,62 (m, 3H), 3,52 - 3,41 (m, 2H), 3,35 (br s, 2H), 3,21 (br d, J = 11,8 Hz, 3H), 3,12 (br d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,24 (br t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,09 - 1,72 (m, 6H), 1,47 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,28 - 1,18 (m, 2H).

C14. Síntesis del Intermedio 73

Esquema C14.

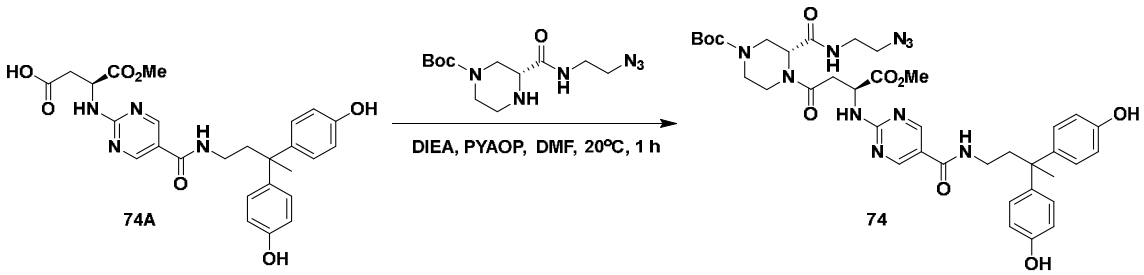


3.35 Síntesis del intermedio 73

[00750] A una solución del **compuesto 73A** (4,7 g, 10,0 mmol, 1 *eq.*), ácido 2-cloropirimidina-5-carboxílico (1,59 g, 10,0 mmol, 1 *eq.*) en DMF (50 ml) se añadió DIEA (5,23 ml, 30,0 mmol, 3 *eq.*). La mezcla se agitó a 110 °C durante 7 h y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 8** (5,4 g, rendimiento del 46 %) como un aceite blanco; LCMS [M+H]:592,2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,82 (br s, 1H), 8,79 - 8,67 (m, 2H), 8,16 (br t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,04 - 7,83 (m, 1H), 4,80 - 4,68 (m, 2H), 4,38 - 4,13 (m, 1H), 3,82 - 3,64 (m, 2H), 3,54 - 3,41 (m, 1H), 3,37 - 3,33 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 3,17 - 2,91 (m, 3H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 1,43 - 1,31 (m, 18H).

C15. Síntesis del Intermedio 74

Esquema C15.

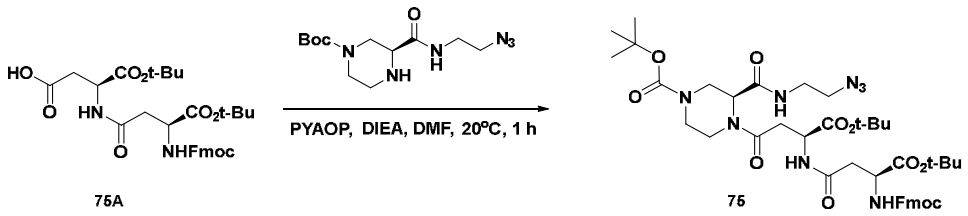


3.36 Síntesis del Intermedio 74

[00751] A una mezcla del **compuesto 74A** (2,4 g, 4,72 mmol, 1 *eq.*) y (*R*)-3-((2-azidoetil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,69 g, 1,1 mmol, 1,2 *eq.*) en DMF (3 ml) se añadió DIEA (2,06 ml, 2,5 *eq.*) y PyAOP (2,71 g, 5,19 mmol, 1,1 *eq.*). La suspensión se desgasificó a presión reducida y se purgó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h, se apagó mediante la adición de H_2O (15 ml) a 20 °C, se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **intermedio 74** (1,9 g, rendimiento del 51 %) como un sólido blanco.

C16. Síntesis del Intermedio 75

Esquema C16.

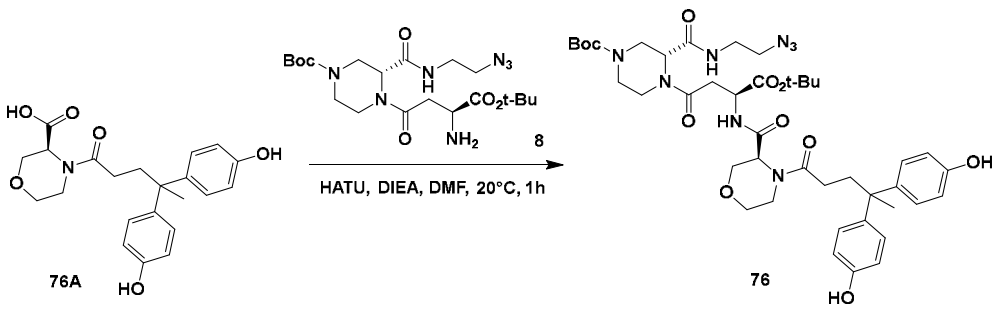


3.37 Síntesis del Intermedio 75

[00752] A una solución de (*S*)-3-((2-azidoetil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (20,0 g, 35,5 mmol, 1 *eq.*) y el **compuesto 75A** (21,5 g, 36,9 mmol, 1,0 *eq.*) en DMF (200 ml) se añadió PyAOP (11,7 g, 67,0 mmol, 1,1 *eq.*) y DIEA (19,2 ml, 36,9 mmol, 2 *eq.*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución saturada de NH_4Cl (100 ml), una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **Intermedio 75** (18 g, rendimiento del 62 %) como un aceite amarillo; LCMS [M+H]: 863,6; RMN de ^1H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,80 (br d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,68 (br d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,31 (s, 2H), 4,88 (br s, 2H), 4,74 - 4,61 (m, 1H), 4,54 - 4,17 (m, 5H), 3,93 - 3,73 (m, 2H), 3,61 - 3,48 (m, 1H), 3,38 (br d, J = 5,2 Hz, 3H), 3,29 - 2,65 (m, 7H), 1,52 - 1,37 (m, 27H).

C17. Síntesis del Intermedio 76

Esquema C17.

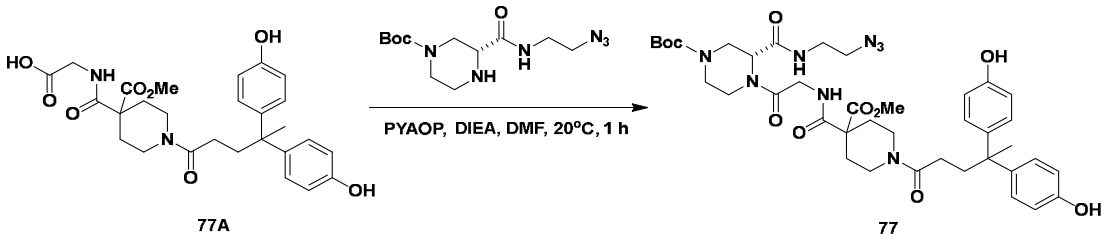


3.38 Síntesis del Intermedio 76

[00753] A una solución del **compuesto 76A** (0,50 g, 1,25 mmol, 1 *eq.*) y (*R*)-4-((S)-3-amino-4-(terc-butoxi)-4-oxobutanoil)-3-((2-azidoetil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (588 mg, 1,25 mmol, 1 *eq.*) en DMF (3 ml), se añadió HATU (476 mg, 1,25 mmol, 1 *eq.*) y DIEA (654 µl, 3,76 mmol, 3 *eq.*) a 20°C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h, se diluyó con EtOAc (4 ml), se lavó con NH_4Cl acuoso(2 ml), Na_2CO_3 acuoso (2 ml) y salmuera (3 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **Intermedio 76** (1,0 g, rendimiento del 94 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 851,4.

C18. Síntesis del Intermedio 77

Esquema C18

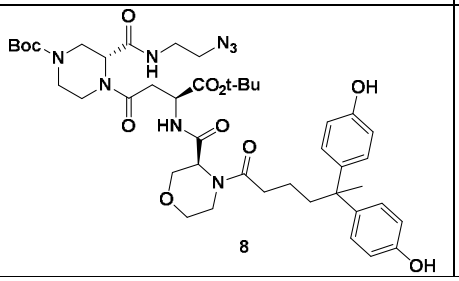


3.39 Síntesis del Intermedio 77

[00754] A una mezcla de (*R*)-3-((2-azidoetil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (450 mg, 1,51 mmol, 1 *eq.*) y el **compuesto 77A** (773 mg, 1,51 mmol, 1 *eq.*) en DMF (5 ml) se añadió DIEA (657 µl, 3,77 mmol, 2,5 *eq.*) y PyAOP (865 mg, 1,66 mmol, 1,1 *eq.* a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h, se vertió en agua (80 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 120 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (**DCM:MeOH**) para obtener el **Intermedio 77** (850 mg, rendimiento del 71 %) como un sólido blanco; RMN de ^1H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,02 (br d, *J* = 8,4 Hz, 5H), 6,69 (br d, *J* = 7,6 Hz, 4H), 4,10 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,83 - 3,67 (m, 5H), 3,65 - 3,53 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 4H), 3,33 - 3,30 (m, 8H), 3,28 - 3,10 (m, 3H), 2,37 - 2,24 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

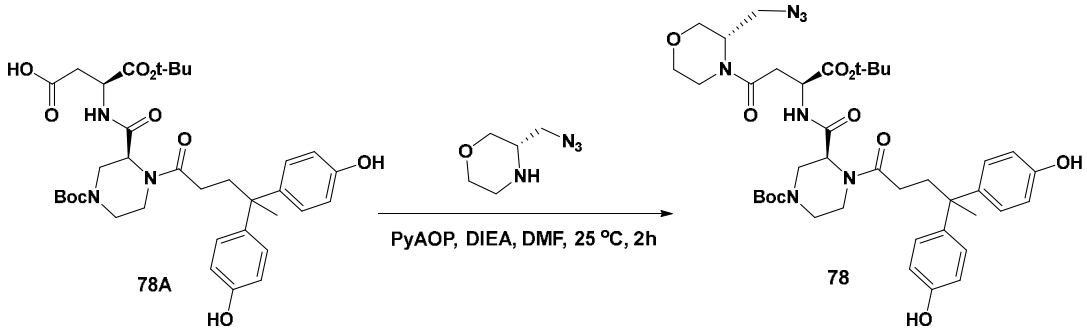
Los compuestos en la **tabla 8.4** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema C18**.

Tabla 8.4.

Compuesto	Estructura	m/z
77,1	 8	[M+H]: 865,3

C19. Síntesis del Intermedio 78

Esquema C19.

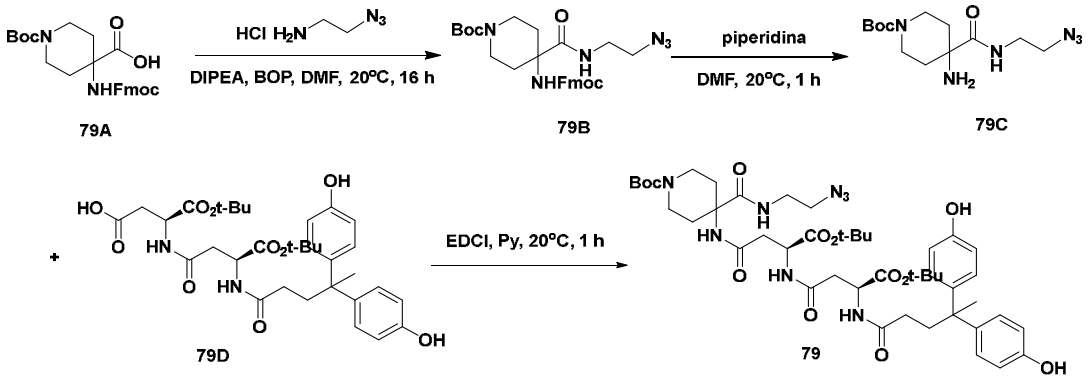


3.40 Síntesis del Intermedio 78

[00755] A una solución de (*S*)-3-(azidometil)morfolina (500 mg, 3,52 mmol, 1 *eq.*) y el **compuesto 78A** (1,88 g, 2,81 mmol, 0,8 *eq.*) en DMF (5 ml) se añadió PyAOP (1,47 g, 2,81 mmol, 0,8 *eq.*) y DIEA (1,84 ml, 10,6 mmol, 3 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **Intermedio 78** (710 mg, rendimiento del 25 %) como un sólido amarillo; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,16 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,03 - 8,29 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,95 (br d, *J*=8,4 Hz, 4H), 6,64 (br d, *J*=8,4 Hz, 4H), 4,83 (br s, 1H), 4,32 - 4,60 (m, 2H), 4,09 - 4,30 (m, 1H), 3,69 - 3,96 (m, 3H), 3,38 - 3,62 (m, 4H), 3,23 - 3,29 (m, 1H), 3,08 - 3,19 (m, 1H), 2,97 - 3,08 (m, 1H), 2,86 - 2,92 (m, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,20 (br d, *J*=5,0 Hz, 2H), 2,02 - 2,15 (m, 2H), 1,44 - 1,54 (m, 3H), 1,36 (d, *J*=1,6 Hz, 18H).

C20. Síntesis del Intermedio 79

Esquema C20.



3.41 Síntesis del compuesto 79B

[00756] A una mezcla de 2-azidoetano-1-amina (1,31 g, 10,7 mmol, 1 *eq.*) en DMF (40 ml) se añadió DIEA (2,1 ml, 11,8 mmol, 1,1 *eq.*), la mezcla se agitó a 20 °C durante 10 minutos, el **compuesto 79A** (5,0 g, 10,7 mmol, 1 *eq.*) y se añadió BOP (4,74 g, 10,7 mmol, 1 *eq.*) a 20 °C y la reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml), los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 × 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 79B** (11,8 g, rendimiento del 69 %) como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,95 - 7,86 (m, 2H), 7,82 (br s, 1H), 7,74 (br d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,50 (br s, 1H), 7,47 - 7,28 (m, 4H), 4,34 - 4,14 (m, 3H), 3,64 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,32 - 3,15 (m, 4H), 3,01 (br s, 2H), 1,89 (br s, 2H), 1,77 (br t, *J* = 10,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

3.42 Síntesis del compuesto 79C

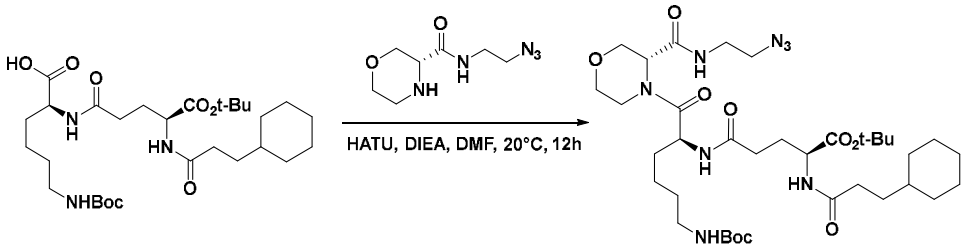
[00757] A una mezcla del **compuesto 79B** (5,4 g, 10,1 mmol, 1 *eq.*) en DMF (100 ml) se añadió piperidina (4,99 ml, 50,5 mmol, 5 *eq.*) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 79C** (4,5 g, rendimiento del 71 %) como un sólido amarillo claro; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,04 (br s, 1H), 4,08 - 3,90 (m, 2H), 3,49 - 3,40 (m, 4H), 3,06 (br t, *J* = 12,2 Hz, 2H) 2,16 (ddd, *J* = 4,6, 11,8, 13,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,42 - 1,32 (m, 2H).

3.43 Síntesis del Intermedio 79

[00758] A una solución del **compuesto 79C** (160 mg, 512 µmol, 1 *eq.*) en piridina (3,5 ml) se añadió el **compuesto 79D** (354 mg, 563 µmol, 1,1 *eq.*) y EDCI (196 mg, 1,02 mmol, 2 *eq.*) a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **Intermedio 79 (**360 mg, rendimiento del 76 %) como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,14 - 6,83 (m, 7H), 6,81 - 6,62 (m, 5H), 4,90 - 4,57 (m, 2H), 3,94 - 3,77 (m, 2H), 3,54 - 3,31 (m, 4H), 3,12 - 2,98 (m, 2H), 2,76 - 2,58 (m, 3H), 2,48 - 2,27 (m, 3H), 2,06 - 1,90 (m, 6H), 1,70 (br s, 4H), 1,50 - 1,38 (m, 27H).

C21. Síntesis del Intermedio 80

Esquema C21.



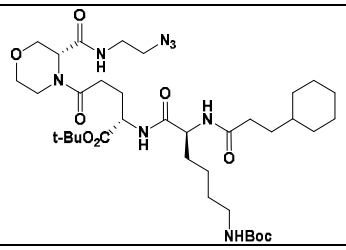
80A 80

3.45 Síntesis del Intermedio 80

[00759] A una solución de (*R*)-*N*-(2-azidoetil)morfolina-3-carboxamida (825 mg, 2,63 mmol, 1 *eq.*, TFA) y el **compuesto 80A** (1,5 g, 2,63 mmol, 1 *eq.*) en DMF (15 ml) se añadió HATU (1,00 g, 2,63 mmol, 1 *eq.*) y DIEA (1,38 ml, 7,90 mmol, 3 *eq.*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se extrajo con H_2O (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (9 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **Intermedio 80** (1,75 g, rendimiento del 89 %) como un sólido blanco; LCMS; [M+H]: 751,5.

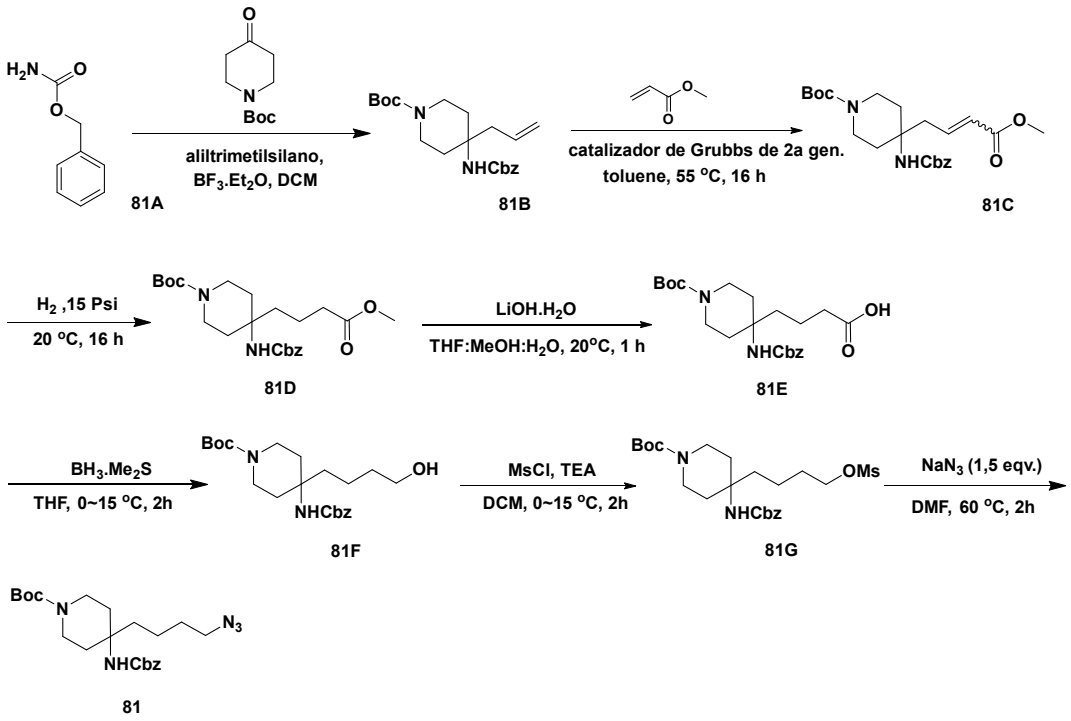
[00760] Los compuestos en la **tabla 8.5** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema C21**.

Tabla 8.5.

Compuesto	Estructura	m/z
80,1		[M+H]: 751,4

C22. Síntesis del Intermedio 81

Esquema C22.



3.46 Síntesis del compuesto 81B

[00761] A una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 g, 502 mmol, 1 *eq.*), se añadió el **compuesto 81A** (91,0 g, 602 mmol, 1,2 *eq.*) y alil(trimetil)silano (96,1 ml, 602 mmol, 1,2 *eq.*) en DCM (1000 ml) se añadió $BF_3.ET_2O$ (74,3 ml, 602 mmol, 1,2 *eq.*) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 40 min y 30 °C durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc (1000 ml), se lavó con $NaHCO_3$ (300 ml) y salmuera (200 ml), los compuestos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 81B** (89 g, rendimiento del 23 %) como un aceite de color amarillo claro.

3.47 Síntesis del compuesto 81C

[00762] A una solución del **compuesto 81B** (63 g, 168 mmol, 1 *eq.*) en tolueno (630 ml) se añadió acrilato de metilo (76 ml, 841 mmol, 5 *eq.*) y catalizador de 2ª generación de Grubbs (14,3 g, 16,8 mmol, 0,1 *eq.*). La mezcla se agitó a 55 °C durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 81C** (54 g, rendimiento del 71 %) como un aceite incoloro.

3.48 Síntesis del compuesto 81D

[00763] A una solución del **compuesto 81C** (54 g, 125 mmol, 1 *eq.*) en EtOAc (48 ml) se añadió PTO_2 (18,4 g, 81,2 mmol, 0,65 *eq.*) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h bajo una atmósfera de hidrógeno (15 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 81D** (54 g, rendimiento del 38 %) como un aceite.

3.49 Síntesis del compuesto 81E

[00764] A una solución del **compuesto 81D** (54 g, 124 mmol, 1 *eq.*) en THF (225 ml), MeOH (225 ml) y H_2O (160 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (20,9 g, 497 mmol, 4 *eq.*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h, se ajustó hasta pH=4 con una solución de ácido cítrico saturado, se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró para obtener el **compuesto 81E** (54 g, rendimiento del 83 %) como un sólido blanco.

3.50 Síntesis del compuesto 81F

[00765] A una solución del **compuesto 81E** (34 g, 81 mmol, 1 *eq.*) en THF (340 ml) se añadió BH_3-Me_2S (28,3 ml, 283 mmol, 3,5 *eq.*) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h, la reacción se apagó con un cloruro de amonio acuoso (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 81F** (20 g, rendimiento del 55 %) como un aceite marrón.

3.51 Síntesis del compuesto 81G

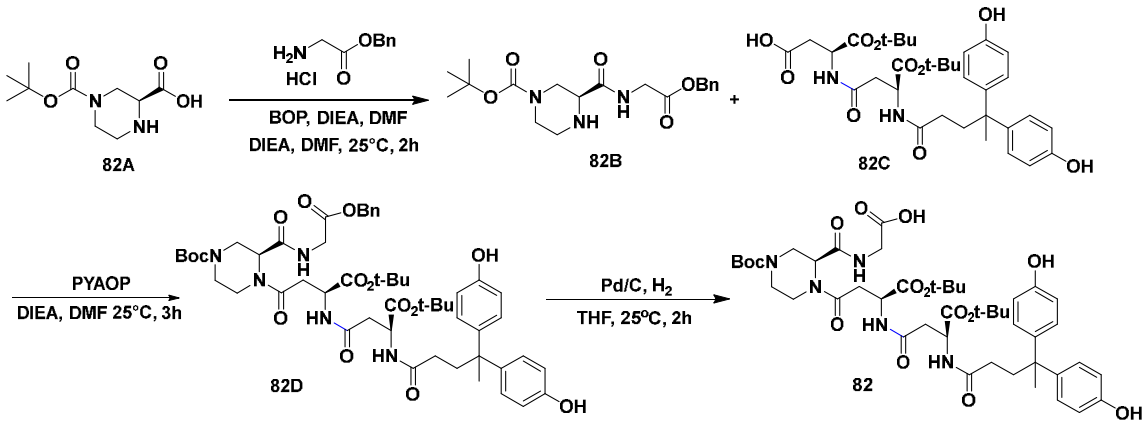
[00766] A una solución del **compuesto 81F** (21 g, 51,7 mmol, 1 *eq.*) en DCM (210 ml) se añadió TEA (21,6 ml, 155 mmol, 3 *eq.*) y MsCl (6,00 ml, 77 mmol, 1,5 *eq.*) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla se apagó con NH_4Cl acuoso (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró para obtener el **compuesto 81G** (25 g, bruto) como un aceite marrón.

3.52 Síntesis del Intermedio 81

[00767] A una solución del **compuesto 81G** (35,7 g, 73,7 mmol, 1 *eq.*) en DMF (350 ml) se añadió NaN_3 (7,18 g, 111 mmol, 1,5 *eq.*). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h, se diluyó con H_2O (500 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), se lavaron las capas orgánicas con salmuera (3 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. (La fase acuosa se vertió en H_2O (1000 ml) y se añadió lentamente NaClO (1000 ml), la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h y se descartó). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **Intermedio 81** (21 g, rendimiento del 63 %) como un sólido blanco; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 - 7,22 (m, 5H), 5,05 - 4,93 (s, 2H), 4,51 - 4,39 (s, 1H), 3,80 -3,62 (s, 2H), 3,23 - 3,13 (m, 2H), 3,03 - 2,87 (m, 2H), 1,97 - 1,85 (m, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 2H), 1,47 - 1,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,31 - 1,19 (m, 2H).

C23. Síntesis del Intermedio 82

Esquema C23.



3.53 Síntesis del compuesto 82B

[00768] A una solución de glicinato bencílico (4,82 g, 23,9 mmol, 1,1 *eq.*) en DMF (50 ml) se añadió DIEA (15,1 ml, 86,9 mmol, 4 *eq.*), **compuesto 82A** (5,0 g, 21,7 mmol, 1 *eq.*) y BOP (10,6 g, 23,9 mmol, 1,1 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, se vertió en agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (columna: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); fase móvil: [agua (TFA)-ACN]; gradiente: 15 %-50 % B durante 20 min) para obtener el **compuesto 82B** (1,5 g, rendimiento del 14 %, TFA) como un sólido blanco.

3.54 Síntesis del compuesto 82D

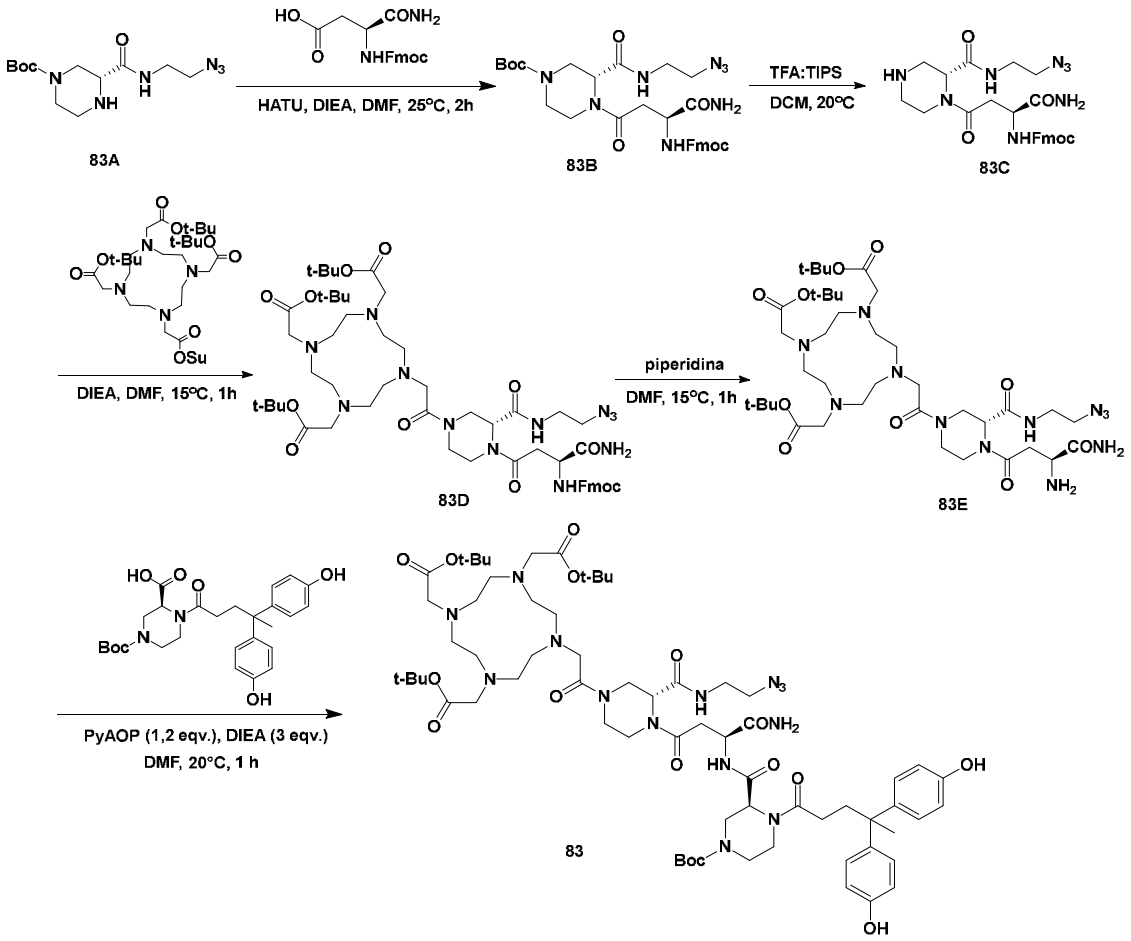
[00769] A una solución del **compuesto 82C** (1,50 g, 2,38 mmol, 1 *eq.*) en DMF (18 ml) se añadió DIEA (1,25 ml, 7,15 mmol, 3 *eq.*) y el **compuesto 82B** (0,9 g, 2,38 mmol, 1 *eq.*), seguido de PyAOP (1,37 g, 2,62 mmol, 1,1 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h en 2 lotes. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavaron los compuestos orgánicos combinados con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 82D** (1,3 g, rendimiento del 28 %, pureza del 75 %) como un sólido blanco; LCMS: [M+H]:988,7; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 2H), 7,33 (br d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 6,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 4H), 6,71 - 6,65 (m, 4H), 5,13 (br s, 2H), 4,94 - 4,65 (m, 3H), 4,56 - 4,31 (m, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 1H), 3,99 - 3,77 (m, 2H), 3,65 - 3,51 (m, 1H), 3,45 - 3,27 (m, 1H), 3,21 - 3,02 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,89 (s, 7H), 2,76 - 2,61 (m, 2H), 2,48 - 2,29 (m, 2H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,87 - 1,61 (m, 2H), 1,52 - 1,43 (m, 17H).

3.55 Síntesis del Intermedio 82

[00770] A una solución de Pd/C (2,7 g, pureza del 10 %) en THF (27 ml) se añadió el **compuesto 82D** (1,3 g, 1,32 mmol, 1 *eq.*), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h bajo una atmósfera de hidrógeno (15 psi). La mezcla se filtró y purificó a presión reducida para obtener el **Intermedio 82** bruto como un sólido blanco; LCMS [M+H]:898,6; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 2H), 6,69 (br s, 2H), 5,66 - 5,56 (m, 1H), 4,91 - 4,77 (m, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 3H), 3,76 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,89 (s, 6H), 2,80 - 2,65 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 2H), 2,00 - 1,84 (m, 7H), 1,53 - 1,43 (m, 23H).

C24. Síntesis del Intermedio 83

Esquema C24.



3.56 Síntesis del compuesto 83B

[00771] A una solución del **compuesto 83A** (8,92 g, 29,9 mmol, 2 *eq.*) y ácido (*S*)-3-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-amino-4-oxobutanoico (5,3 g, 15,0 mmol, 1 *eq.*) en DMF (25 ml) se añadió HATU (6,82 g, 18 mmol, 1,2 *eq.*) y DIEA (7,82 ml, 44,9 mmol, 3 *eq.*) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, la reacción se extrajo con DCM (3 x 40 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (columna: Welch Xtimate C18 180*70mm#10um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN];B %: 30 %-60 %,15min) para obtener el **compuesto 83B** (3,8 g, rendimiento del 40 %); LCMS [M+H]: 635,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,02 - 8,12 (m, 1H), 7,86 - 7,92 (m, 2H), 7,67 - 7,74 (m, 2H), 7,36 - 7,45 (m, 3H), 7,26 - 7,36 (m, 3H), 7,09 (br s, 1H), 4,71 - 4,88 (m, 1H), 4,16 - 4,43 (m, 5H), 3,64 - 3,84 (m, 2H), 3,35 - 3,53 (m, 2H), 3,02 - 3,22 (m, 2H), 2,65 - 2,85 (m, 2H), 1,31 - 1,45 (m, 9H).

3.57 Síntesis del compuesto 83C

[00772] A una solución del **compuesto 83B** (1,95 g, 3,07 mmol, 1 *eq.*) en DCM (16 ml) se añadió TFA (4 ml) y TIPS (6,31 ml, 30,7 mmol, 10 *eq.*) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h y se

concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 83C** bruto (1,99 g) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 535,3.

3.58 Síntesis del compuesto 83D

[00773] A una solución del **compuesto 83C** (2,76 g, 4,26 mmol, 1 *eq.*, TFA) en DMF (30 ml) se añadió 2,2',2"-(10-(2-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacetato de tri-*terc*-butilo (7,13 g, 10,6 ml, 2,5 *eq.*) y DIEA (1,48 ml, 8,51 mmol, 2 *eq.*) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h, se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 83D** (4,2 g, rendimiento del 91 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 1089,6.

3.59 Síntesis del compuesto 83E

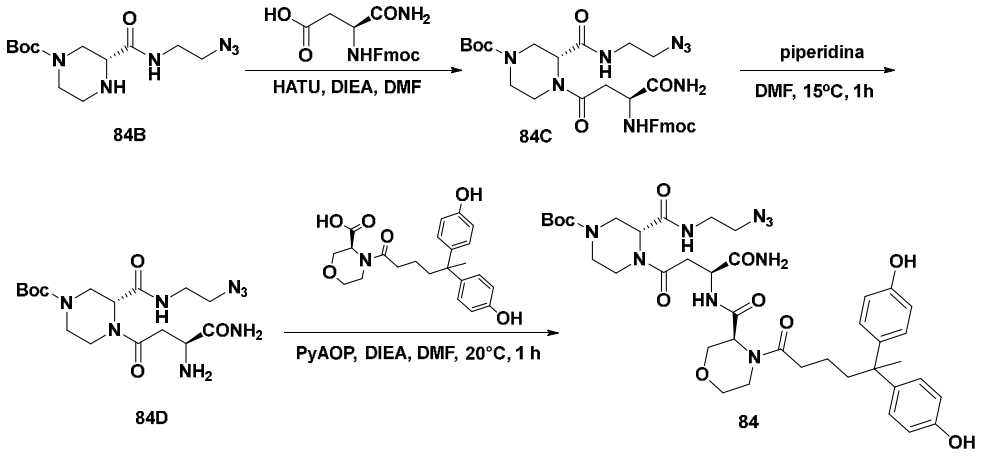
[00774] A una solución del **compuesto 83D** (4,2 g, 3,86 mmol, 1 *eq.*) en DMF (20 ml) se añadió piperidina (400 µl, 4,05 mmol, 1,05 *eq.*). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 83E** (2,0 g, rendimiento del 60 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 867,5.

3.61 Síntesis del Intermedio 83

[00775] A una solución de ácido (*S*)-1-(4,4-bis(4-hidroxifenil)pentanoil)-4-(terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (831 mg, 1,67 mmol, 0,85 *eq.*) y el **compuesto 83E** (1,7 g, 1,96 mmol, 1 *eq.*) en DMF (20 ml) se añadió PYAOP (1,23 g, 2,4 mmol, 1,2 *eq.*) y DIEA (1,02 ml, 5,88 ml, 3 *eq.*) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **Intermedio 83** (2,1 g, rendimiento del 79 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]:1347,9.

C25. Síntesis del compuesto 84

Esquema C25.



3.62 Síntesis del compuesto 84C

[00776] A una solución del **compuesto 84B** (4,13 g, 13,8 mmol, 1 *eq.*) y ácido (*S*)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-amino-4-oxobutanoico (4,9 g, 13,8 mmol, 1 *eq.*) en DMF (100 ml) se añadió HATU (6,31 g, 16,6 mmol, 1,2 *eq.*) y DIEA (7,23 ml, 41,5 mmol, 3 *eq.*) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h y directamente mediante HPLC *preparativa* (columna: Welch Xtimate C18 250*100mm#10um; fase móvil: [agua(NH4HCO3)-ACN];B %: 25 %-55 %,20 min) directamente para obtener el **compuesto 84C** (2,5 g, rendimiento del 28 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]:635,4.

3.63 Síntesis del compuesto 84D

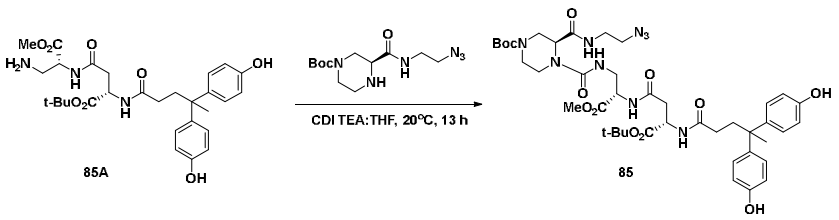
[00777] A una solución del **compuesto 84C** (2,0 g, 3,2 mmol, 1 *eq.*) en DMF (20 ml) se añadió piperidina (327 µl, 3,31 mmol, 1,05 *eq.*) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 84D** (1,07 g, rendimiento del 82 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]:413,2.

3.64 Síntesis del Intermedio 84

[00778] A una solución de ácido (*S*)-4-(5,5-bis(4-hidroxifenil)hexanoil)morfolina-3-carboxílico (1,56 g, 3,78 mmol, 1,2 *eq.*) y el **compuesto 84D** (1,3 g, 3,15 mmol, 1 *eq.*) en DMF (20 ml) se añadió DIEA (1,65 ml, 9,46 mmol, 3 *eq.*) y PYAOP (1,97 g, 3,78 mmol, 1,2 *eq.*) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h, se añadió agua (15 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se lavó la mezcla con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **Intermedio 84** bruto (5,0 g) como un sólido blanco que se utilizó directamente en la siguiente reacción; LCMS [M+H]: 808,5.

C26. Síntesis del Intermedio 85

Esquema C26.



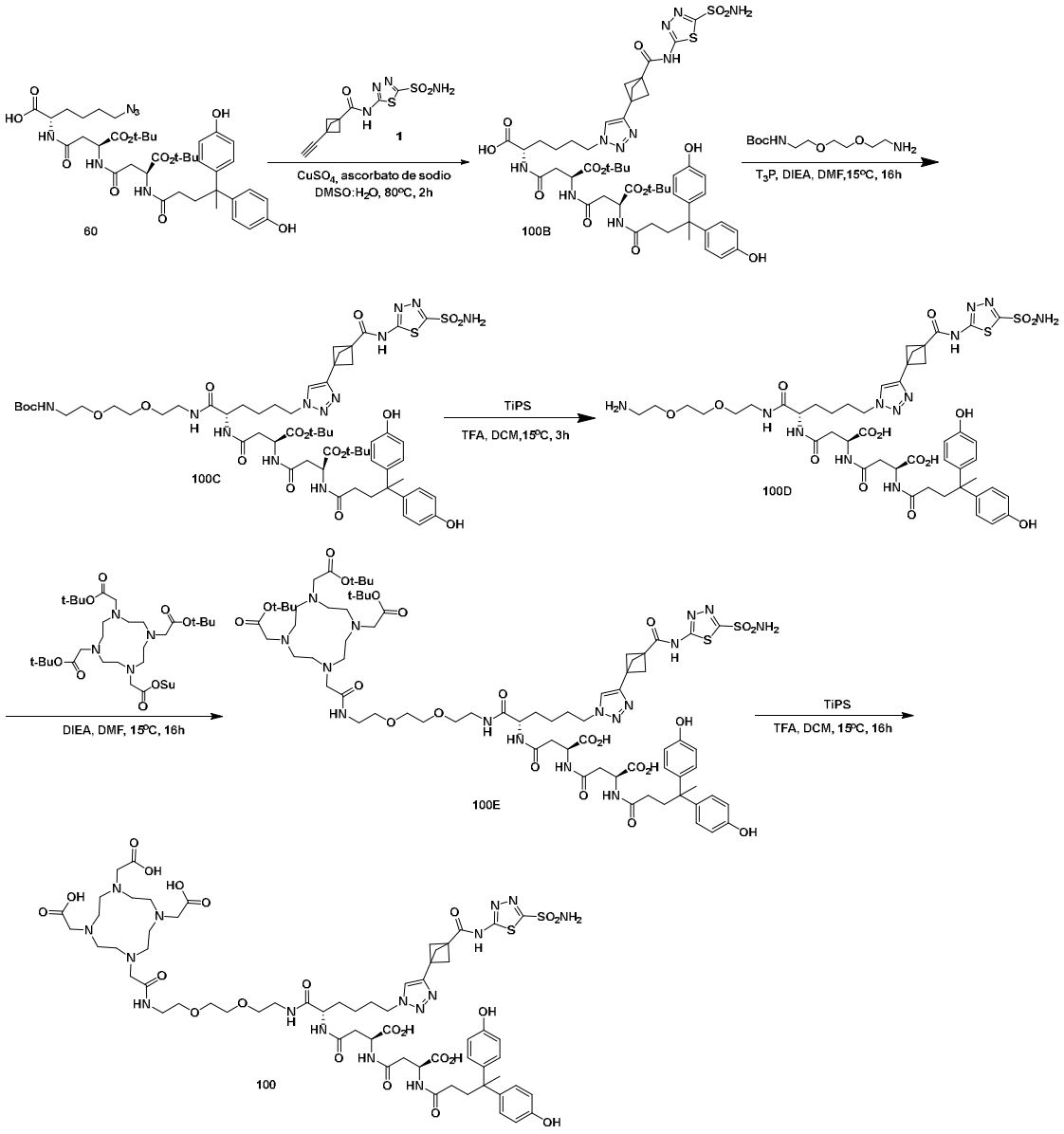
3.65 Síntesis del Intermedio 85

[00779] A una mezcla de (*S*)-3-((2-azidoetil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (631 mg, 1,06 mmol, 1 *eq.*) en DMF (2 ml) se añadió TEA (147 µl, 1,06 mmol, 1 *eq.*) y CDI (172 mg, 1,06 mmol, 1 *eq.*) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. El **compuesto 85A**, (590 mg, 1,06 mmol, 1 *eq.*) se añadió en una porción a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 100 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, **DCM:MeOH**) para obtener el **Intermedio 85** (1,2 g, rendimiento del 76 %, pureza del 59 %) como un sólido amarillo claro; LCMS [M+H]:882,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (br s, 2H), 8,18 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 - 7,86 (m, 2H), 7,17 (s, 2H), 6,93 (br d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 6,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,49 - 3,35 (m, 4H), 3,30 - 3,16 (m, 5H), 3,08 (br d, *J* =

9,4 Hz, 2H), 2,56 (br s, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 2H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,42 - 1,31 (m, 18H).

D1. Síntesis del compuesto 100

Esquema D1.



4.1. Síntesis del compuesto 100B.

[00780] A una solución del **Intermedio 60** (551 mg, 493 µmol, pureza del 70 %, 1,05 *eq.*) en DMSO (5 ml) se añadió el **Intermedio 1** (200 mg, 469 µmol, 1 *eq.*), luego ascorbato de sodio (93 mg, 469 µmol, 1 *eq.*) y $CUSO_4$ (3,60 µl, 23,5 µmol, 0,05 *eq.*) en H_2O (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h, se diluyó con EtOAc (50 ml), se extrajo con H_2O (4 x 30 ml), se lavaron las capas orgánicas combinadas con NH_4Cl (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (condición FA, columna: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; B %: 30 %-60 %,8 min**)** para obtener el **compuesto 100B** (353 mg, rendimiento del 68 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]:1081,2.

4.2. Síntesis del compuesto 100C

[00781] A una mezcla del **compuesto 100B** (323 mg, 299 µmol, 1 *eq.*), T_3P (355 µl, 597 µmol, 2 *eq.*) y DIEA (312 µl, 1,79 mmol, 6 *eq.*) en DMF (1 ml) se añadió N-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]carbamato de *terc*-butilo (111 mg, 448 µmol, 1,5 *eq.*) en una porción a 15 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h, se diluyó con H_2O (50 ml), se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener el **compuesto 100C** (290 mg, rendimiento del 74 %) como un aceite; LCMS [M+H]: 1311,5.

4.3. Síntesis del compuesto 100D

[00782] Una mezcla del **compuesto 100C** (270 mg, 206 µmol, 1 *eq.*), TIPS (423 µl, 2,06 mmol, 10 *eq.*) en DCM (2 ml) y TFA (2 ml) se desgasificó y purgó con nitrógeno 3 veces, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con MTBE (3 ml) a 15 °C durante 5 min y se filtró para obtener el **compuesto 100D** bruto (242 mg, sal de TFA) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 1099,2.

4.4. Síntesis del compuesto 100E

[00783] A una solución del **compuesto 100D** (210 mg, 173 µmol, 1 *eq.*, TFA), 2,2',2"-(10-(2-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacetato de tri-*terc*-butilo (116 mg, 173 µl, 1 *eq.*) en DMF (2 ml), se añadió DIEA (301 µl, 1,73 mmol, 10 *eq.*). La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con MTBE (3 ml) y se filtró para obtener el **compuesto 100E** bruto (289 mg) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 1653,8.

4.5. Síntesis del compuesto 100

[00784] Una mezcla del **compuesto 100E** (289 mg, 175 µmol, 1 *eq.*), triisopropilsilano (359 µl, 1,75 mmol, 10 *eq.*) en DCM (3 ml) y TFA (3 ml) se desgasificó y purgó con nitrógeno 3 veces, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC *preparativa* (condición FA; columna: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 5 %-35 %, 8 min) para obtener el **compuesto 100** (115 mg, rendimiento del 14 %, sal de FA); LCMS [M+H]: 1485,6; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,39 - 9,06 (m, 1H), 8,41 - 8,27 (m, 2H), 8,23 - 8,09 (m, 3H), 8,04 - 7,94 (m, 2H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 4H), 6,67 - 6,62 (m, 4H), 4,53 - 4,41 (m, 2H), 4,25 (br t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 3,50 - 3,39 (m, 18H), 3,27 - 3,11 (m, 13H), 3,03 - 2,94 (m, 10H), 2,67 (br d, J = 1,6 Hz, 4H), 2,63 - 2,54 (m, 3H), 2,43 (s, 6H), 2,20 - 2,12 (m, 2H), 1,89 - 1,82 (m, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,55 - 1,49 (m, 1H), 1,48 - 1,43 (m, 3H), 1,29 - 1,19 (m, 2H).

[00785] Los compuestos en la **tabla 9.1** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema D1**.

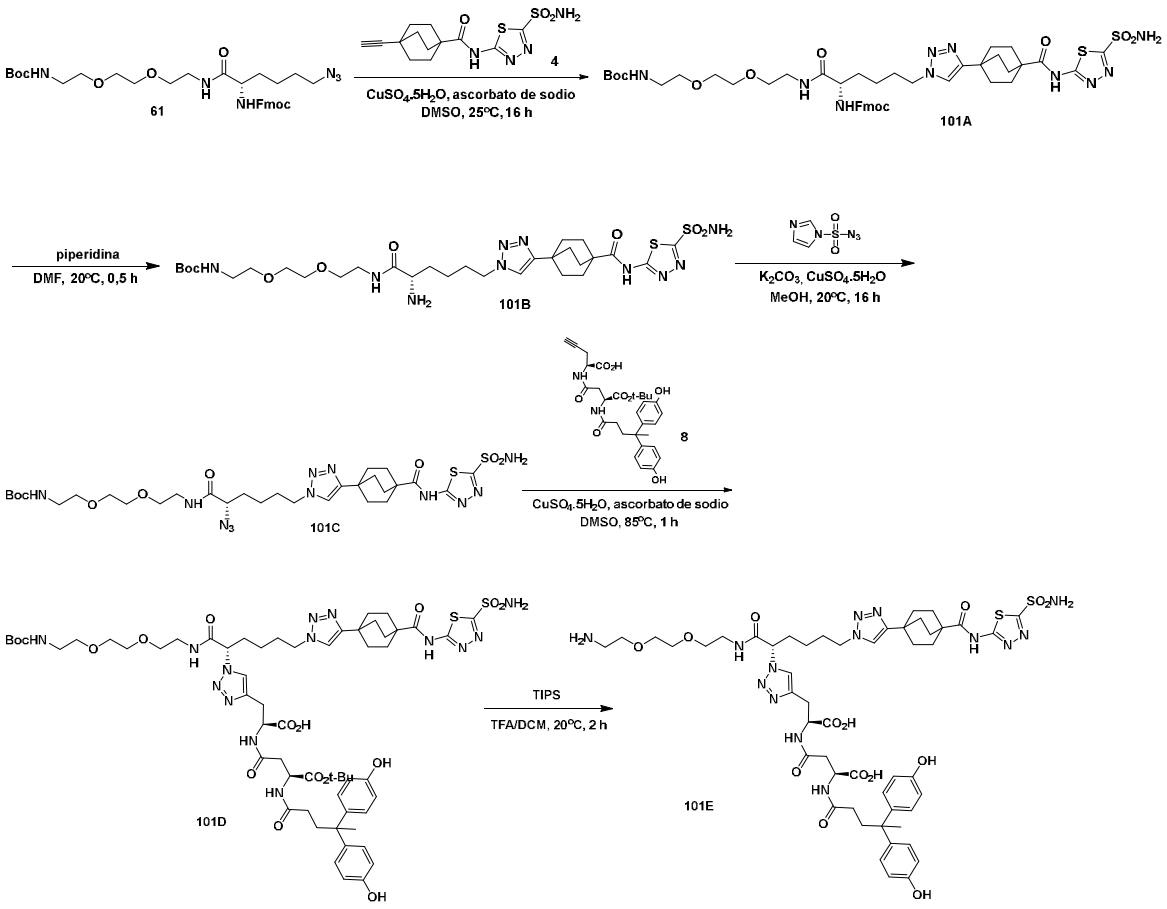
Tabla 9.1.

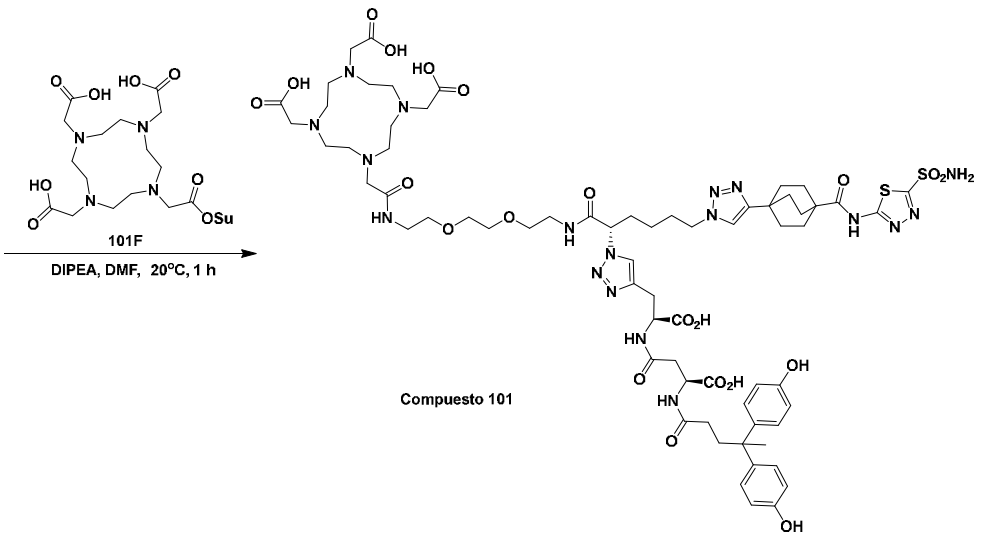
Compuesto	m/z
100,1	[M+H]: 1513,3
100,2	[M+H]: 1471,3

Compuesto	m/z
100,3	[M+H]: 1487,4
100,4	[M+H]: 1501,3
100,5	[M+H]: 1499,3
100,6	[M+H]: 1527,3
100,7	[M+H]: 1513,4
100,8	[M+H]: 1503,3
100,9	[M+H]: 1489,3
100,10	[M+H]: 1463,3
100,11	[M+H]: 1437,3
100,12	[M+H]: 1465,3
100,13	[M+H]: 1451,3
100,14	[M+H]: 1485,3
100,15	[M+H]: 1541,4
100,16	[M+H]: 1471,3
100,17	[M/2+H]: 750,3
100,18	[M+H]: 1523,3
100,19	[M/2+H]: 1495,4

D2. Síntesis del compuesto 101

Esquema D2.





4.6 Preparación del compuesto 101A

[00786] A una solución del **Intermedio 61** (1,15 g, 1,84 mmol, 1 *eq.*) y del **Intermedio 4** (689 mg, 2,02 mmol, 1,1 *eq.*) en DMSO (10 ml) se añadió ascorbato de sodio (365 mg, 1,84 mmol, 1 *eq.*) y $CUSO_4.5H_2O$ (46 mg, 184 µmol, 0,1 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota en H_2O (30 ml) y solución acuosa de NH_4Cl (10 ml), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se filtró, y la torta de filtración se secó para obtener el **compuesto 101A** (1,4 g, rendimiento del 68 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 965,3.

4.7 Preparación del compuesto 101B

[00787] A una solución del **compuesto 101A** (1,3 g, 1,35 mmol, 1 *eq.*) en DMF (17 ml) se añadió piperidina (665 µl, 6,73 mmol, 5 *eq.*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h y se concentró a presión reducida. El producto bruto se trituró con MTBE (20 ml) para obtener el **compuesto 101B** (820 mg, rendimiento del 71 %, pureza del 87 %) como un sólido verde claro; LCMS [M+H]:743,3; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,79 (br s, 2H), 7,44 - 7,09 (m, 1H), 6,77 (br s, 3H), 4,26 (br d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 3,50 (br s, 5H), 3,36 (br s, 6H), 3,07 (s, 4H), 1,80 (br s, 12H), 1,67 - 1,49 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,10 (s, 3H).

4.8 Preparación del compuesto 101C

[00788] A una solución del **compuesto 101B** (820 mg, 1,10 mmol, 1 *eq.*) en MeOH (8 ml) se añadió K_2CO_3 (229 mg, 1,66 mmol, 1,5 *eq.*), $CUSO_4.5H_2O$ (14 mg, 55,2 µmol, 0,05 *eq.*) y 1*H*-imidazol-1-sulfonilo azida (229 mg, 1,32 mmol, 1,2 *eq.*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) y se repurificó mediante TLC preparativa (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 101C** (250 mg, rendimiento del 29 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]:769,3; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 - 12,39 (m, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,26 (br t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,77 (br t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,50 (s, 4H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 3H), 3,28 - 3,22 (m, 2H), 3,17 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,05 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,01 - 1,89 (m, 5H), 1,87 - 1,77 (m, 8H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,31 - 1,15 (m, 2H).

4.9 Preparación del compuesto 101D

[00789] A una solución del **compuesto 101C** (176 mg, 228 228 µmol, 1 *eq.*) y ácido (*S*)-2-((*S*)-3-(4,4-*bis*(4-hidroxifenil)pentanamido)-4-(terc-butoxi)-4-oxobutanamido)pent-4-inoico (277 mg, 22,8 µmol, 2,2 *eq.*) en DMSO (4 ml) se añadió $CUSO_4.5H_2O$ (5,70 mg, 22,8 µmol, 0,1 *eq.*) y ascorbato de sodio (45 mg, 228 µmol, 1 *eq.*). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se añadió gota a gota en H_2O (15 ml) y solución acuosa de NH_4Cl (5 ml), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y la torta de filtración se secó para obtener el **compuesto 101D** (220 mg, rendimiento del 55 %, pureza del 75 %) como un sólido marrón claro; LCMS [M+H]:1321,5; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,16 (br s, 2H), 8,52 (br s, 1H), 8,30 - 8,03 (m, 2H), 8,00 - 7,91 (m, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 1H), 7,77 - 7,58 (m, 1H), 6,92 (br d, *J* = 7,8 Hz, 4H), 6,75 (br s, 1H), 6,63 (br d, *J* = 8,0 Hz, 4H), 5,37 - 5,12 (m, 1H), 4,38 (br s, 2H), 4,23 (br d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,48 (s, 5H), 3,44 - 3,32 (m, 11H), 3,23 (br s, 2H), 3,05 (br d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,97 - 2,79 (m, 1H), 2,42 (br d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,17 (br s, 2H), 1,94 (br s, 6H), 1,90 - 1,70 (m, 9H), 1,53 - 1,42 (m, 3H), 1,36 - 1,22 (m, 17H), 1,08 (br s, 2H).

4.10 Preparación del compuesto 101E

[00790] A una solución del **compuesto 101D** (170 mg, 129 µmol, 1 *eq.*) en DCM (1,5 ml) se le añadió TIPS (528 µl, 2,57 mmol, 20 *eq.*) y TFA (1,5 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con MTBE (15 ml) a 20 °C durante 30 min. La mezcla se filtró y se secó la torta de filtración para obtener el **compuesto 101E** bruto (220 mg) como un sólido verde; LCMS [M+H]: 1165,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,68 (br s, 1H), 9,76 - 8,89 (m, 1H), 8,50 (br t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,02 - 7,86 (m, 2H), 7,83 - 7,69 (m, 3H), 6,91 (br d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 6,63 (br d, *J* = 8,2 Hz, 4H), 5,23 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,60 - 4,35 (m, 2H), 4,22 (br t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,62 - 3,49 (m, 5H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,23 (br d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,01 - 2,93 (m, 2H), 2,68 - 2,54 (m, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 6H), 1,90 - 1,68 (m, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,10 (s, 5H), 1,05 - 1,01 (m, 3H), 1,00 - 0,82 (m, 2H).

4.11 Preparación del compuesto 101

[00791] A una solución del **compuesto 101E** (100 mg, 85,8 µmol, 1 *eq.*) en DMF (2 ml) se añadió DIEA (75 µl, 429 µmol, 5 *eq.*) y el **compuesto 101F** (86 mg, 172 µmol, 2 *eq.*) a 20 °C, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con la adición de H_2O (0,1 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (columna: Phenomenex luna C18 100*40mm*3 um; fase móvil: [agua (TFA)-ACN]; B %: 1 %-40 %, 8 min) y se purificó mediante HPLC *preparativa* (columna: C18-1 150*30mm*5um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 5 %-35 %, 20 min) para obtener el **compuesto 101** (5,2 mg, rendimiento del 3,9 %); LCMS [M+H]:1551,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,51 - 8,99 (m, 1H), 8,76 - 8,57 (m, 1H), 8,37 - 8,20 (m, 3H), 8,14 (br s, 1H), 7,98 - 7,85 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 6,90 (s, 4H), 6,63 (br d, *J* = 8,2 Hz, 4H), 5,26 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 2H), 4,21 (br d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 3,02 (br s, 30H), 2,71 - 2,54 (m, 8H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 2,23 - 2,10 (m, 3H), 2,08 - 1,69 (m, 21H), 1,44 (s, 4H), 1,18 - 0,98 (m, 3H).

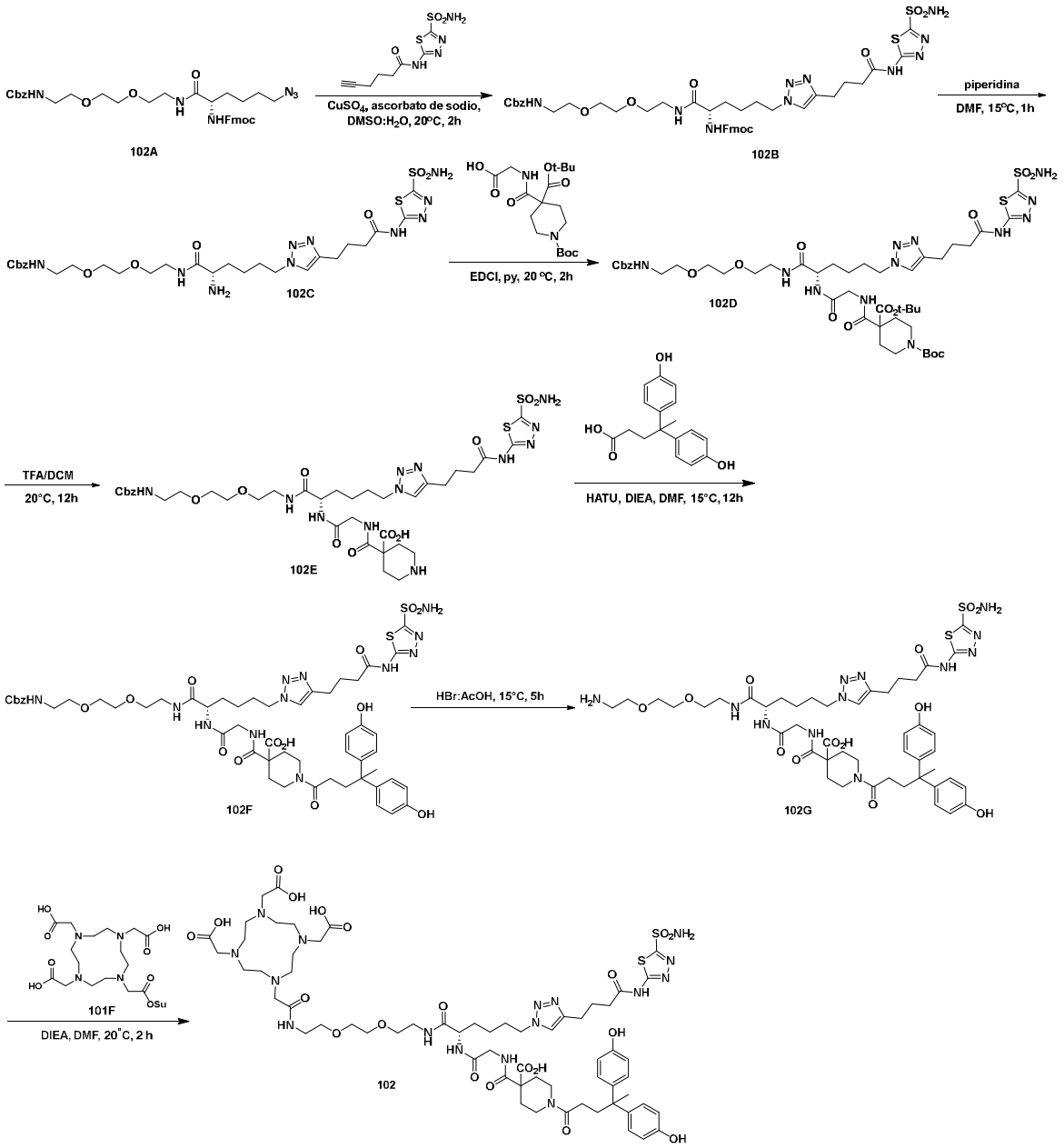
[00792] Los compuestos en la **tabla 9.2** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema D2**.

Tabla 9.2.

Compuesto	m/z
101,1	[M+H]: 1385,7
101,2	[M+H]: 1509,8

D3. Síntesis del compuesto 102

Esquema D3.



4.12 Preparación del compuesto 102B

[00793] A una solución del **compuesto 102A** (13 g, 19,7 mmol, 1 *eq.*) y *N*-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)hex-5-inamida (5,41 g, 19,7 mmol, 1 *eq.*) en DMSO (30 ml) se añadieron ascorbato de sodio (3,91 g,

19,7 mmol, 1 *eq.*) y $CUSO_4$ (303 µl, 1,97 mmol, 0,1 *eq.* en H_2O (10 ml) a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h, se vertió en H_2O (80 ml), se extrajo con DCM (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 102B** (18,1 g, rendimiento del 98 %) como un sólido amarillo; LCMS [M+H]: 933,2; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 7,41 - 7,28 (m, 8H), 7,16 - 6,90 (m, 2H), 6,21 - 6,12 (m, 1H), 6,06 - 5,94 (m, 1H), 5,59 - 5,46 (m, 1H), 5,17 - 4,97 (m, 2H), 4,43 - 4,09 (m, 6H), 3,62 - 3,27 (m, 12H), 2,83 (dd, *J* = 4,1, 6,8 Hz, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,88 - 1,70 (m, 5H), 1,59 (br s, 1H), 1,41 - 1,24 (m, 3H).

4.13 Preparación del compuesto 102C

[00794] A una solución del **compuesto 102B** (8,0 g, 8,57 mmol, 1 *eq.*) en DMF (10 ml) se añadió piperidina (847 µl, 8,57 mmol, 1 *eq.*) a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se purificó directamente mediante columna de cromatografía (SiO_2, EtOAc:MeOH) para obtener el **compuesto 102C** (4,5 g, rendimiento del 74 %) como un sólido verde; LCMS [M+H]:711,2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (br s, 1H), 7,39 - 7,23 (m, 6H), 5,00 (s, 2H), 4,27 (br s, 2H), 3,53 - 3,08 (m, 21H), 2,65 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,01 - 1,67 (m, 6H), 1,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H).

4.14 Preparación del compuesto 102D

[00795] A una solución del **compuesto 102C** (1,6 g, 4,14 mmol, 1 *eq.*) y (1,4-*bis*(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-4-carbonil)glicina (2,94 g, 4,14 mmol, 1 *eq.*) en piridina (10 ml) se añadió EDCI (1,59 g, 8,18 mmol, 2 *eq.*) a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 102D** (4,0 g) como un sólido amarillo; LCMS [M+H]:1079,5.

4.15 Preparación del compuesto 102E

[00796] A una solución del **compuesto 102D** (3,7 g, 3,43 mmol, 1 *eq.*) en DCM (5 ml) se añadió TFA (10 ml) y la reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 102E** bruto (3,1 g, rendimiento del 98 %) como un aceite amarillo que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

4.16 Preparación del compuesto 102F

[00797] A una solución del **compuesto 102E** (1,0 g, 1,08 mmol, 1 *eq.*) y ácido 4,4-*bis*(4-hidroxifenil)pentanoico (310 mg, 1,08 mmol, 1 *eq.*) en DMF (5 ml) se añadieron DIEA (566 µl, 3,25 mmol, 3 *eq.*) y HATU (412 mg, 1,08 mmol, 1 *eq.*) a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 15 °C, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante columna de cromatografía (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 102F** (1,8 g, rendimiento del 98 %) como un sólido amarillo; LCMS [M+H]:1191,6.

4.17 Preparación del compuesto 102G

[00798] El **compuesto 102F** (1,4 g, 1,18 mmol, 1 *eq.*) en HBr/AcOH (1,18 mmol, 10 ml, pureza del 20 %, 1 *eq.*) se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el

residuo se trituró con MeCN (5 ml), se filtró y la torta de filtración se concentró para obtener el **compuesto 102G** bruto (1,1 g, rendimiento del 71 %) como un sólido amarillo que se utilizó directamente en la siguiente reacción; LCMS [M+H]: 1057,3.

4.19 Preparación del compuesto 102

[00799] A una solución del **compuesto 102G** (0,7 g, 483 µmol, pureza del 73 %, 1 *eq.*) en DMF (5 ml) se añadió DIEA (253 µl, 1,45 mmol, 3 *eq.*) y ácido 2,2',2"-(10-(2-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triácico (242 mg, 483 µmol, 1 *eq.*) a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (columna: Phenomenex luna C18 (250*70mm, 15 um); fase móvil: [agua(TFA)-ACN]; B %: 10 %-40 %,22 min) para obtener el **compuesto 102** (0,15 g, rendimiento del 22 %); LCMS [M+H]: 1443,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,07 - 12,96 (m, 1H), 9,23 - 9,15 (m, 1H), 8,50 - 8,37 (m, 1H), 8,35 - 8,28 (m, 2H), 8,08 - 7,94 (m, 2H), 7,90 - 7,76 (m, 2H), 6,99 - 6,88 (m, 4H), 6,72 - 6,59 (m, 4H), 4,28 - 4,17 (m, 3H), 4,03 - 3,66 (m, 8H), 3,63 - 3,56 (m, 4H), 3,50 (s, 5H), 3,43 (t, J = 5,5 Hz, 4H), 3,37 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 3,29 - 3,23 (m, 4H), 3,18 (d, J = 5,4 Hz, 9H), 3,09 - 3,04 (m, 3H), 2,70 - 2,55 (m, 5H), 2,20 - 2,13 (m, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 6H), 1,89 - 1,73 (m, 4H), 1,52 (br s, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,26 - 1,17 (m, 2H).

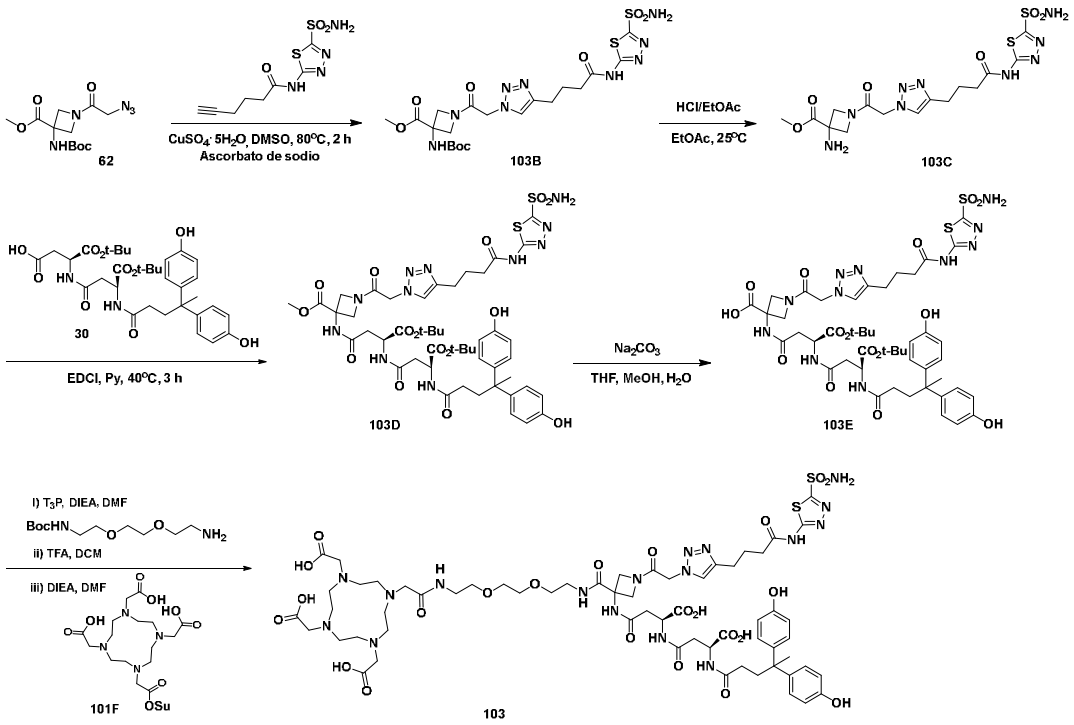
[00800] Los compuestos en la **tabla 9.3** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema D3**.

Tabla 9.3.

Compuesto	m/z
102,1	[M+H]: 1457,4
102,2	[M+H]: 1428,5
102,3	[M+2H]: 1456,3
102,4	[M+H]: 1429,3
102,5	[M+H]: 1523,4
102,6	[M+H]: 1481,3
102,7	[M+H]: 1468,3
102,8	[M+H]: 1417,7

D4. Síntesis del compuesto 103

Esquema D4.



4.20 Preparación del compuesto 103B

[00801] A una solución del **compuesto 62** (1,0 g, 3,19 mmol, 1 *eq.*) en DMSO (2 ml) se añadió ascorbato de sodio (696 mg, 3,51 mmol, 1,1 *eq.*), *N*-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)hex-5-inamida (1,01 g, 3,67 mmol, 1,15 *eq.*) y $CUSO_4.5H_2O$ (48 mg, 192 µmol, 0,06 *eq.*). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h, se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), se lavó la mezcla con salmuera (150 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 103B** (1,4 g, rendimiento del 75 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 588,1.

4.21 Preparación del compuesto 103C

[00802] A una solución del **compuesto 103B** (1,3 g, 2,21 mmol, 1 *eq.*) en EtOAc (10 ml) se añadieron 4 M de HCl en EtOAc (10 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 103C** (1 g, rendimiento del 93 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 488,0.

4.22 Preparación del compuesto 103D

[00803] A una solución del **compuesto 103C** (1,0 g, 2,05 mmol, 1 *eq.*) en piridina (2 ml) se añadió EDCI (786 mg, 4,10 mmol, 2 *eq.*) y el **compuesto 30** (645 mg, 1,03 mmol, 0,5 *eq.*). La mezcla se agitó a 40 °C durante 3 h, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, **MeOH:DCM**) para obtener el **compuesto 103D** (800 mg, rendimiento del 18 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 1098,4.

4.23 Preparación del compuesto 103E

[00804] A una solución del **compuesto 103D** (700 mg, 637 µmol, 1 *eq.*) en THF (9 ml), H_2O (1 ml) y MeOH (1 ml) se añadió Na_2CO_3 (270 mg, 2,55 mmol, 4 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se ajustó hasta pH=7 con 1M de HCl, se filtró y purificó a presión reducida para

obtener el **compuesto 103E** (500 mg, rendimiento del 72 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 1084,5.

4.47 Preparación del compuesto 103

[00805] El **compuesto 103** se preparó según las reacciones representadas anteriormente; LCMS [M+H]: 1488,3.

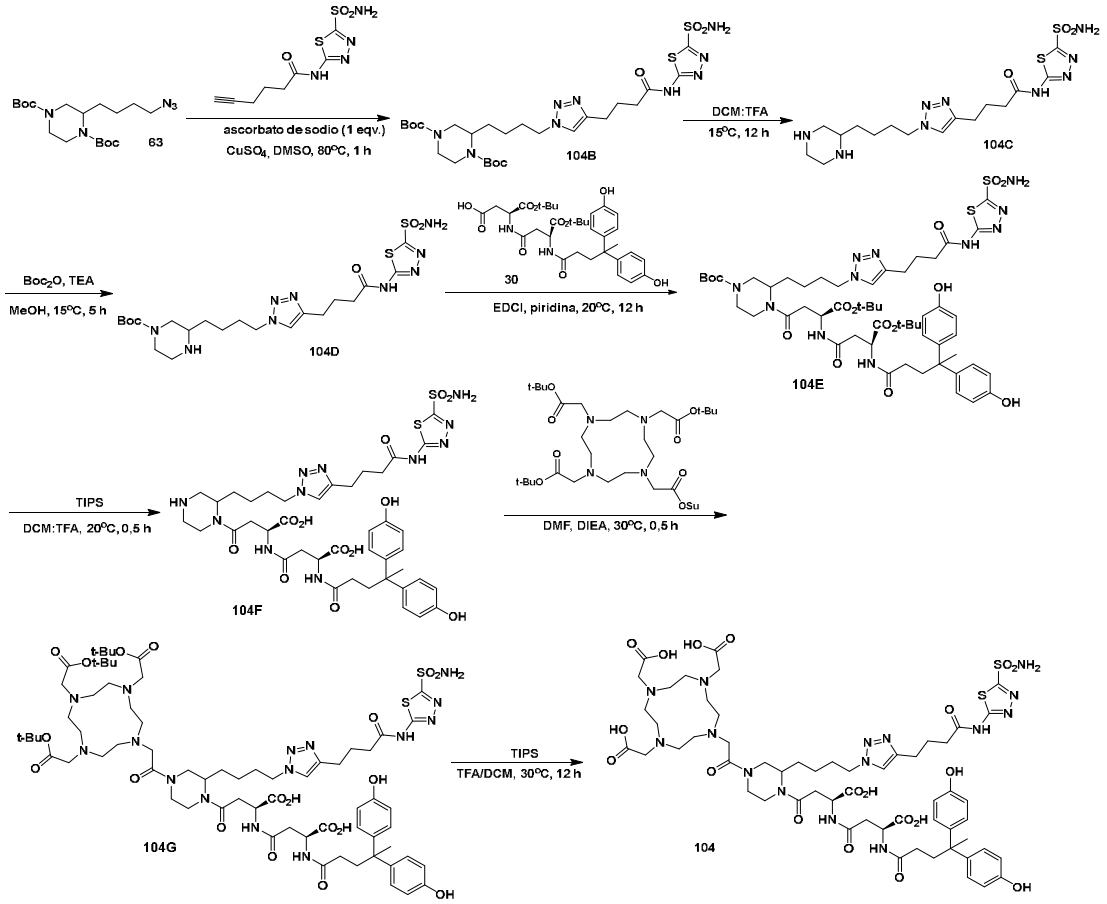
[00806] Los compuestos en la **tabla 9.4** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema D4**.

Tabla 9.4.

Compuesto	m/z
103,1	[M+H]: 1502,3
103,2	[M+H]: 1530,2
103,3	[M+H]: 1474,3
103,4	[M+H]: 1502,3

D5. Síntesis del compuesto 104

Esquema D5.



4.24 Síntesis del compuesto 9

[00807] A una solución del **compuesto 63** (10,0 g, 26,1 mmol, 1 *eq.*) y *N*-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)hex-5-inamida (5,72 g, 20,9 mmol, 0,8 *eq.*) en DMSO (80 ml) se añadió ascorbato de sodio (5,17 g,

26,1 mmol, 1 *eq.*) y $CUSO_4.5H_2O$ (325,55 mg, 1,30 mmol, 0,05 *eq.*) a 15 °C, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (160 ml) y solución acuosa de NH_4Cl (10 ml), se filtró y la torta de filtración se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 104B** (17,2 g, rendimiento del 99 %) como un aceite azul; LCMS [M+H]:658,2; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (br s, 2H), 7,82 (s, 1H), 4,24 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,01 - 3,60 (m, 4H), 2,93 - 2,71 (m, 2H), 2,68 - 2,53 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,84 - 1,67 (m, 2H), 1,56 - 1,39 (m, 2H), 1,37 - 1,29 (m, 18H), 1,22 - 1,00 (m, 2H).

4.25 Síntesis del compuesto 104C

[00808] Se agitó una mezcla del **compuesto 104B** (17,2 g, 26,1 mmol, 1 *eq.*) en DCM (15 ml) y TFA (15 ml) a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 104C** (19,5 g, rendimiento del 73 %, sal de TFA) como un sólido amarillo; LCMS [M+H]:458,1; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (br s, 1H), 4,29 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,33 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,90 - 2,52 (m, 10H), 2,05 - 1,86 (m, 2H), 1,78 (br s, 2H), 1,38 (br s, 2H), 1,31 - 1,17 (m, 2H).

4.26 Síntesis del compuesto 104D

[00809] A una solución del **compuesto 104C** (13,0 g, 28,3 mmol, 1 *eq.*) y TEA (19,7 ml, 142 mmol, 5 *eq.*) en MeOH (100 ml) se añadió Boc_2O (6,5 ml, 28,3 mmol, 1 *eq.*) en MeOH (50 ml) a 15 °C, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:MeOH) para obtener el **compuesto 104D** (12,5 g, rendimiento del 79 %) como un aceite rojo; LCMS [M+H]:558,2; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1H), 4,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,83 (d, *J* = 13,2 Hz, 3H), 3,01 - 2,91 (m, 2H), 2,91 - 2,77 (m, 2H), 2,66 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,81 (q, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,34 - 1,25 (m, 2H).

4.27 Síntesis del compuesto 104E

[00810] A una solución del **compuesto 104D** (5,4 g, 9,7 mmol, 1 *eq.*) y el **intermedio 30** (6,09 g, 9,68 mmol, 1 *eq.*) en piridina (20 ml) se añadió EDCI (3,71 g, 19,4 mmol, 2 *eq.*) a 15 °C, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:MeOH) y HPLC *preparativa* (columna: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 15 um); fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 40 %-70 %, 20 min) para obtener el **compuesto 104E** (700 mg) como un sólido blanco; LCMS [M+H]:1168,6; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 - 12,60 (m, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,28 (br s, 2H), 8,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 6,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 4,50 (br d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 2H), 4,32 - 4,18 (m, 2H), 3,94 - 3,72 (m, 2H), 3,58 (dd, *J* = 2,1, 11,1 Hz, 1H), 3,08 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,74 - 2,53 (m, 8H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,71 (m, 4H), 1,54 - 1,41 (m, 5H), 1,41 - 1,29 (m, 28H), 1,26 - 1,08 (m, 2H).

4.28 Síntesis del compuesto 104F

[00811] A una solución del **compuesto 104E** (200 mg, 171 µmol, 1 *eq.*) en DCM (1 ml) se añadieron TIPS (352 µl, 1,71 mmol, 10 *eq.*) y TFA (1 ml), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de

reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con MTBE a 20 °C durante 0,5 h para obtener el **compuesto 104F** bruto (200 mg, TFA) como un sólido amarillo; LCMS [M+H]:956,2.

4.29 Síntesis del compuesto 104G

[00812] A una solución del **compuesto 104F** (210 mg, 220 µmol, 1 *eq.*) y DIEA (383 µl, 2,20 mmol, 10 *eq.*) en DMF (3 ml) se añadió 2,2',2"-(10-(2-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacetato de tri-*terc*-butilo (221 mg, 329 µmol, 1,5 *eq.*), y la mezcla se agitó a 30 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con ACN a 20 °C para obtener el **compuesto 104G** (230 mg, rendimiento del 69 %) como un amarillo sólido; LCMS [M+H]:1511,2.

4.30 Síntesis del compuesto 104

[00813] A una solución del **compuesto 104G** (230 mg, 152 µmol, 1 *eq.*) en DCM (1 ml) se añadió TIPS (313 µl, 1,52 mmol, 10 *eq.*) y TFA (2 ml), y la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (columna: Phenomenex Luna C18 150*30mm*5um; fase móvil: [agua (TFA)-ACN]; B %: 5 %-25 %, 8 min) para obtener el **compuesto 104** (90 mg, rendimiento del 43 %); LCMS [M+H]:1342,3; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (br s, 1H), 12,84 - 12,39 (m, 2H), 9,30 - 9,04 (m, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,23 - 8,04 (m, 1H), 7,92 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 2,8, 7,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 6,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 4,68 - 4,55 (m, 1H), 4,53 - 4,43 (m, 2H), 4,33 - 4,09 (m, 6H), 4,07 - 3,86 (m, 4H), 3,80 - 3,50 (m, 8H), 3,47 - 3,22 (m, 10H), 3,20 - 2,98 (m, 9H), 2,77 - 2,55 (m, 8H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,94 (q, 2H), 1,88 - 1,70 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 1,29 - 1,09 (m, 2H).

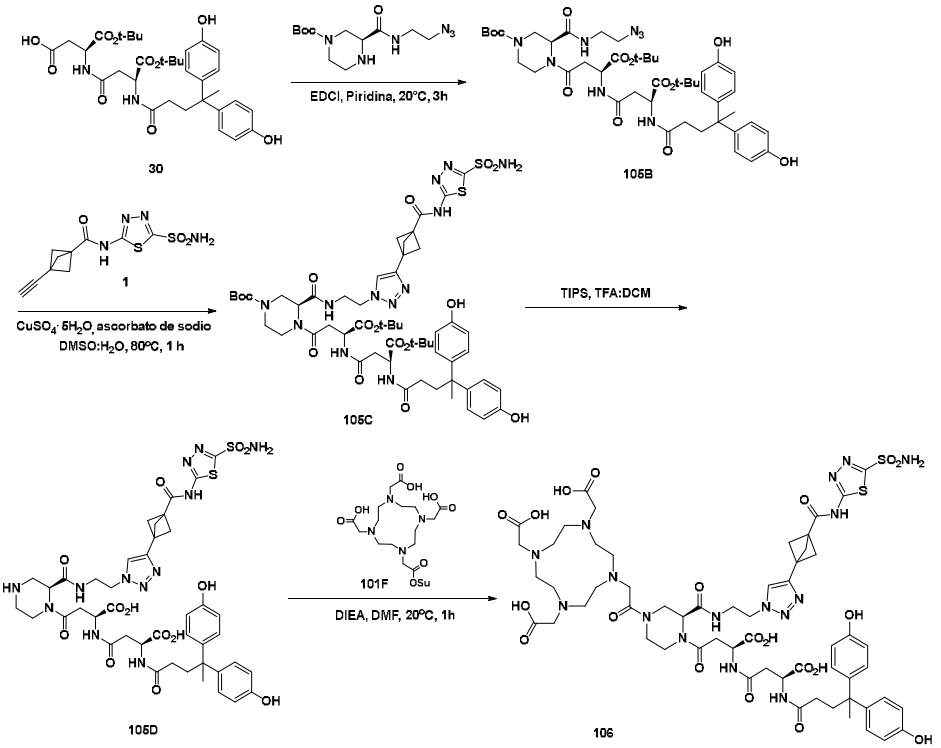
[00814] Los compuestos en la **tabla 9.5** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema D5**.

Tabla 9.5.

Compuesto	m/z
104,1	[M+H]: 1394,6
104,2	[M+H]: 1394,3

D6. Síntesis del compuesto 106

Esquema D6.



4.31 Síntesis del compuesto 106B

[00815] A una solución de (*S*)-3-((2-azidoetil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 1,01 mmol, 1 *eq.*) y el **compuesto 30** (316 mg, 503 µmol, 0,5 *eq.*) en piridina (5 ml) se añadió EDCI (231 mg, 1,21 mmol, 1,2 *eq.*) a 25 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 106B** (0,59 g, rendimiento del 65 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 909,5.

4.32 Síntesis del compuesto 106C

[00816] A una solución del **compuesto 106B** (500 mg, 550 µmol, 1 *eq.*) y el **compuesto 1** (164 mg, 550 µmol, 1 *eq.*) en DMSO (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió $CUSO_4.5H_2O$ (6,87 mg, 27,5 µmol, 0,05 *eq.*) y ascorbato de sodio (120 mg, 605 µmol, 1,1 *eq.*) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y recristalización a partir de H_2O (15 ml) para obtener el **compuesto 106C** (590 mg, rendimiento del 89 %) como un sólido verde; LCMS [M+H]: 1207,5.

4.33 Síntesis del compuesto 106D

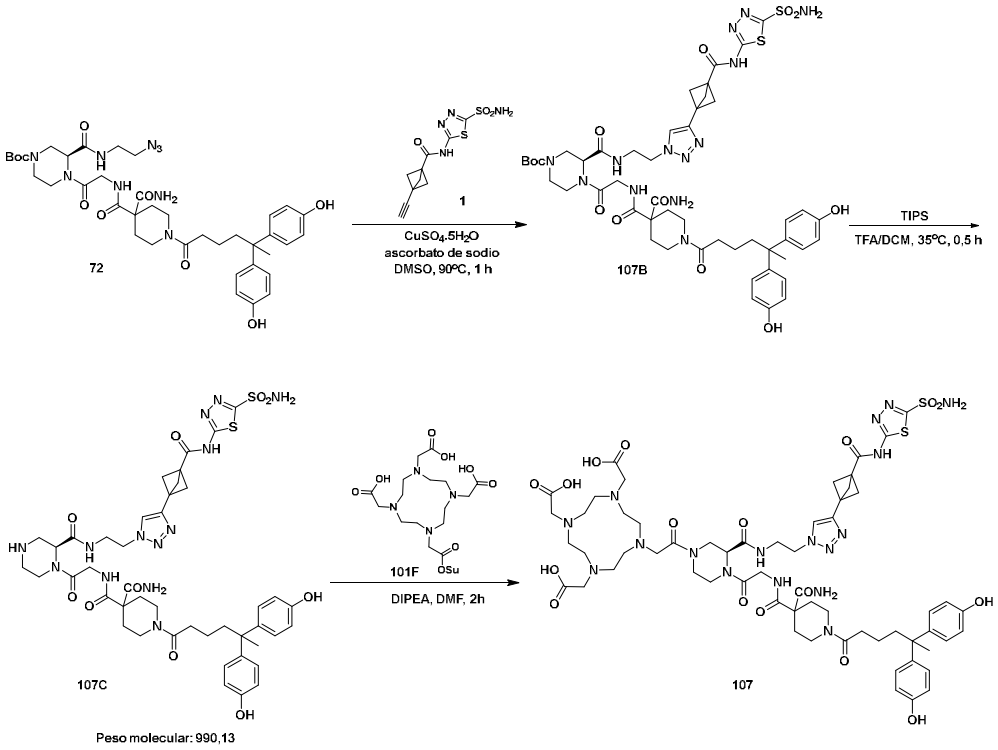
[00817] A una solución del **compuesto 106C** (0,5 g, 414 µmol, 1 *eq.*) en DCM (5 ml) y TFA (5 ml) se añadieron TIPS (851 µl, 4,14 mmol, 10 *eq.*) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h, se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con MTBE a 20 °C durante 10 min para obtener el **compuesto 106D** (414 µmol, rendimiento del 99 %, sal de TFA) como un sólido verde; LCMS [M+H]: 995,3.

4,34 Síntesis del compuesto 106

[00818] A una solución del **compuesto 106D** (0,45 g, 452 µmol, 1 *eq.*) en DMF (5 ml) se añadió DIEA (788 µl, 4,52 mmol, 10 *eq.*) y ácido 2,2',2"-(10-(2-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (272 mg, 543 µmol, 1,2 *eq.*) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (fase PhenomenexC18 80*30mm*3ummobile: [agua (TFA)-ACN]; B %: 5 % -35 %, 8 min) para obtener el **compuesto 106** (130 mg, rendimiento del 21 %); LCMS [M+H]: 1381,5; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,33 - 12,27 (m, 3H), 9,28 - 8,98 (m, 1H), 8,40 - 8,24 (m, 2H), 8,23 - 7,98 (m, 1H), 7,98 - 7,74 (m, 2H), 6,92 (br d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 6,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H), 5,00 - 4,72 (m, 1H), 4,68 - 3,95 (m, 11H), 3,85 - 3,50 (m, 9H), 3,20 - 2,78 (m, 15H), 2,71 - 2,55 (m, 5H), 2,44 (s, 7H), 2,19 - 2,03 (m, 1H), 2,19 - 1,82 (m, 2H), 1,45 (s, 3H).

D7. Síntesis del compuesto 107

Esquema D7.



4.35 Síntesis del compuesto 107B

[00819] A una solución del **Intermedio 72** (11,5 g, 13,1 mmol, 1 *eq.*) y el **compuesto 1** (3,51 g, 11,8 mmol, 0,9 *eq.*) en DMSO (57 ml) se añadió $CUSO_4.5H_2O$ (653 mg, 2,61 mmol, 0,2 *eq.*) y ascorbato de sodio (5,18 g, 26,1 mmol, 2 *eq.*). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. La reacción se repitió y combinó. Se añadió gel de sílice (26 g) a la mezcla de reacción, se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se añadió gota a gota a H_2O (230 ml) y NH_4Cl (60 ml) a 20 °C durante 10 min. La mezcla se filtró, se lavó la torta de filtración con H_2O (300 ml) y se concentró la torta de filtración a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (130 ml) y MeOH (130 ml). Se añadió gel de sílice (26 g) a la mezcla y se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el

compuesto 107B (23 g, rendimiento del 80 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 1090,6; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,19 (br s, 1H), 9,11 (s, 2H), 8,32 (br s, 3H), 7,93 (br s, 2H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 7,25 (br s, 1H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 6,62 (d, J= 8,8 Hz, 4H), 4,70 (br s, 1H), 4,51 - 4,00 (m, 5H), 3,98 - 3,84 (m, 1H), 3,80 - 3,39 (m, 7H), 3,24 - 3,04 (m, 4H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 7H), 2,24 (br t, J= 6,8 Hz, 2H), 2,09 - 1,73 (m, 7H), 1,47 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,23 (br s, 3H).

4.36 Síntesis del compuesto 107C.

[00820] A una solución del **compuesto 107B** (11,5 g, 10,6 mmol, 1 *eq.*) en DCM (60 ml) se añadió triisopropilsilano (43,3 ml, 211 mmol, 20 *eq.*) y TFA (60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La reacción se repitió y combinó. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con MTBE (100 ml) a 20 °C durante 20 min dos veces, la mezcla se filtró y la torta de filtración se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 107C** (27 g, rendimiento del 93 %, 3 TFA) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 990,6; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H), 9,49 - 9,26 (m, 1H), 8,72 - 8,51 (m, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,22 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 1H), 7,38 (br s, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,18 - 6,99 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 6,62 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 5,15 - 4,82 (m, 1H), 4,53 - 4,33 (m, 2H), 4,31 - 4,09 (m, 1H), 4,04 - 3,80 (m, 2H), 3,67 (br d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,64 - 3,48 (m, 3H), 3,45 - 3,15 (m, 5H), 3,13 - 2,95 (m, 1H), 2,85 (br d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,47 - 2,40 (m, 6H), 2,25 (br t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,07 - 1,78 (m, 6H), 1,47 (s, 3H), 1,29 - 1,16 (m, 2H).

4.37 Síntesis del compuesto 107

Se añadió ácido 2,2',2"-(10-(2-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (790 mg, 4,54 mmol, 1,3 *eq.*) se añadió a una solución del **compuesto 107C** (1,0 g, 0,91 mmol, 1 *eq.*), DIEA (897 µl, 4,54 mmol, 5 *eq.*) y DMF (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se purificó directamente mediante HPLC *preparativa* (5-45 % de CH_3CN en agua con 0,5 % de AcOH) para obtener el **compuesto 107** (642 mg, 51 %); LCMS [M/2+H]: 688,9; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 9,22 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 6,62 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 4,72 (m, 1H), 4,42 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,20 (m, 3H), 4,02 – 3,63 (m, 6H), 3,51 (m, 13H), 3,21 (m, 4H), 2,78 (m, 13H), 2,45 – 2,37 (m, 6H), 2,24 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,22 (t, J = 8,2 Hz, 2H).

[00821] Los compuestos en la **tabla 9.6** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema D7**.

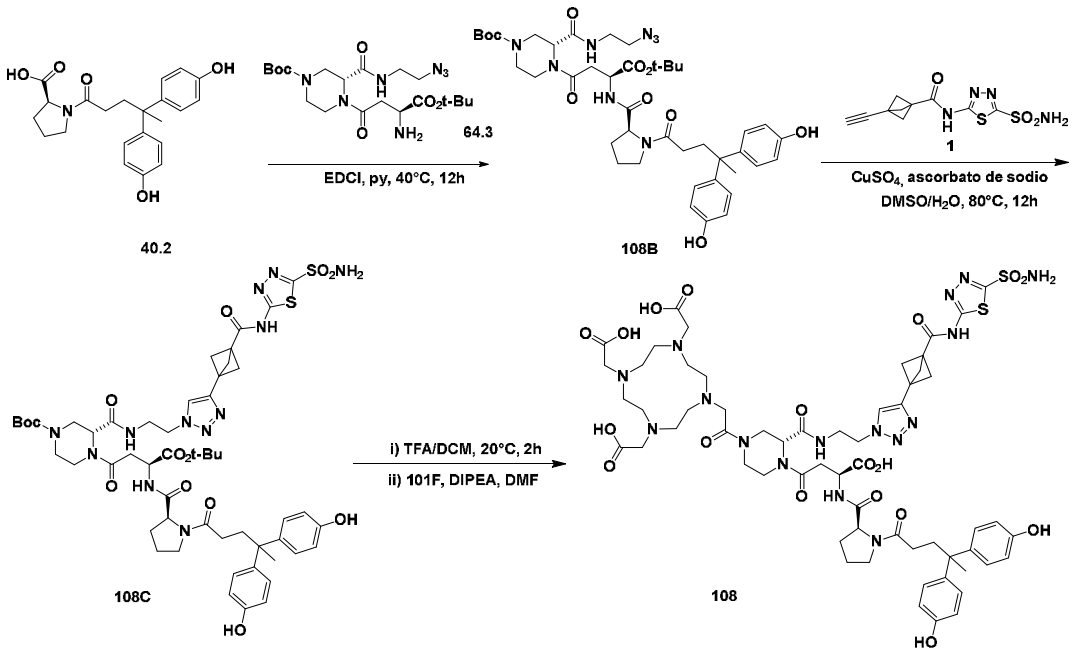
Tabla 9.6.

Compuesto	m/z
107,1	[M+H]: 1409,2
107,2	[M+H]: 1410,3
107,3	[M+H]: 1381,2
107,4	[M+H]: 1363,3
107,5	[M+H]: 1395,6
107,6	[M+H]: 1376,5
107,7	[M+H]: 1299,3
107,8	[M+H]: 1379,3
107,9	[M+H]: 1419,3

Compuesto	m/z
107,10	[M+H]: 1275,3
107,11	[M+H]: 1280,2
107,12	[M+H]: 1377,3
107,13	[M+H]: 1395,4
107,14	[M+H]: 1338,2
107,15	[M+H]: 1509,8
107,16	[M+H]: 1170,5
107,17	[M+H]: 1156,3
107,18	[M+H]: 1154,3
107,19	[M+H]: 1378,7
107,20	[M+H]: 1421,8
107,21	[M+H]: 1381,3
107,22	[M+H]: 1391,4
107,23	[M+H]: 1421,5
107,24	[M+H]: 1391,5
107,25	[M+H]: 1406,6
107,26	[M+H]: 1351,5
107,27	[M+H]: 1377,5
107,28	[M+H]: 1387,4
107,29	[M+H]: 1393,6
107,30	[M+H]: 1425,4
107,31	[M+H]: 1358,5
107,32	[M+H]: 1421,6
107,33	[M+H]: 1417,6
107,34	[M+H]: 1390,5
107,35	[M+H]: 1405,3
107,36	[M+H]: 1425,3
107,37	[M/2+H]: 680,8
107,38	[M+H]: 1380,6
107,39	[M+H]: 1395,3
107,40	[M+H]: 1405,4
107,41	[M+H]: 1417,7
107,42	[M+H]: 1443,8
107,43	[M+H]: 1423,7
107,44	[M+H]: 1392,5
107,45	[M/2+H]: 1469,7
107,46	[M+H]: 1437,8
107,47	[M+H]: 1379,6
107,48	[M+H]: 1389,7
107,49	[M+H]: 1346,6
107,50	[M+H]: 1380,6
107,51	[M+H]: 1362,7
107,52	[M+H]: 1374,7
107,53	[M+H]: 1372,8
107,54	[M+H]: 1403,3
107,55	[M+H]: 1396,4
107,56	[M+H]: 1377,3
107,57	[M+H]: 1378,9
107,58	[M/2+H]: 710,8
107,59	[M/2+H]: 711,2
107,60	[M/2+H]: 713,7
107,61	[M/2+H]: 713,7

D8. Síntesis del compuesto 108

Esquema D8.



4.38 Síntesis del compuesto 108B

[00822] A una solución del **compuesto 40.2** (470 mg, 1,23 mmol, 0,8 *eq.*) y el **compuesto 64.3** en piridina (10 ml) se añadió EDCI (353 mg, 1,84 mmol, 1,2 *eq.*) a 25 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (20 ml), la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y purificó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 108B** (730 mg, rendimiento del 57 %) como un aceite amarillo; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 - 1,28 (m, 1 H) 1,33 - 1,41 (m, 22 H) 1,49 (Br s, 2 H) 1,64 - 1,74 (m, 1 H) 1,80 (d, *J* = 2,93 Hz, 2 H) 1,98 - 2,01 (m, 1 H) 2,15 - 2,23 (m, 2 H) 2,67 - 2,74 (m, 1 H) 2,87 - 2,95 (m, 1 H) 3,13 (dd, *J*=12,72, 3,67 Hz, 1 H) 3,17 (d, *J* = 5,14 Hz, 1 H) 3,23 - 3,30 (m, 2 H) 3,70 (d, *J* = 12,96 Hz, 1 H) 3,99 - 4,12 (m, 1 H) 4,19 - 4,33 (m, 2 H) 4,45 - 4,57 (m, 1 H) 4,70 - 4,79 (m, 1 H) 6,59 - 6,69 (m, 4 H) 6,89 - 6,98 (m, 4 H) 7,90 - 8,04 (m, 1 H) 8,12 - 8,23 (m, 1 H) 9,11 - 9,18 (m, 2 H).

4.39 Síntesis del compuesto 108C

[00823] A una solución del **compuesto 1** (214 mg, 719 µmol, 1 *eq.*) y el **compuesto 108B** (600 mg, 719 µmol, 1 *eq.*) en DMSO (6 ml) se añadió una solución de $CUSO_4$ (5,5 µl, 36 µmol, 0,05 *eq.*) y ascorbato de sodio (142 mg, 719 µmol, 1*eq.*) en H_2O (1,2 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en una solución de NH_4Cl (20 ml) y se agitó a 25 °C durante 15 min, se filtró, la torta de filtración se secó y trituró con H_2O (10 ml) para obtener el **compuesto 108C** (640 mg, rendimiento del 79 %) como un sólido amarillo; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 - 1,28 (m, 1 H) 1,31 - 1,41 (m, 20 H) 1,47 (br s, 2 H) 1,62 - 1,74 (m, 1 H) 1,74 - 1,89 (m, 3 H) 1,90 - 2,03 (m, 2 H) 2,08 - 2,26 (m, 2 H) 2,44 (br s, 6 H) 2,54 (br s, 1 H) 2,63 - 2,77 (m, 1 H) 2,86 - 3,08 (m, 1 H) 3,10 - 3,22 (m, 2 H) 3,62 - 3,82 (m, 3 H) 4,01 - 4,15 (m, 1 H) 4,17 - 4,29 (m, 2 H) 4,29 - 4,41 (m, 2 H)

4,43 - 4,57 (m, 2 H) 4,62 - 4,73 (m, 1 H) 6,59 - 6,69 (m, 4 H) 6,93 (d, *J*=7,70 Hz, 4 H) 7,90 - 8,00 (m, 1 H) 8,12 - 8,23 (m, 1 H) 8,26 - 8,36 (m, 2 H) 9,11 - 9,20 (m, 2 H) 12,95 - 13,46 (m, 1 H).

4.40 Síntesis del compuesto 108

[00824] El **compuesto 108** se preparó a partir del **compuesto 10** como se representó anteriormente; LCMS [M+H]: 1363,4.

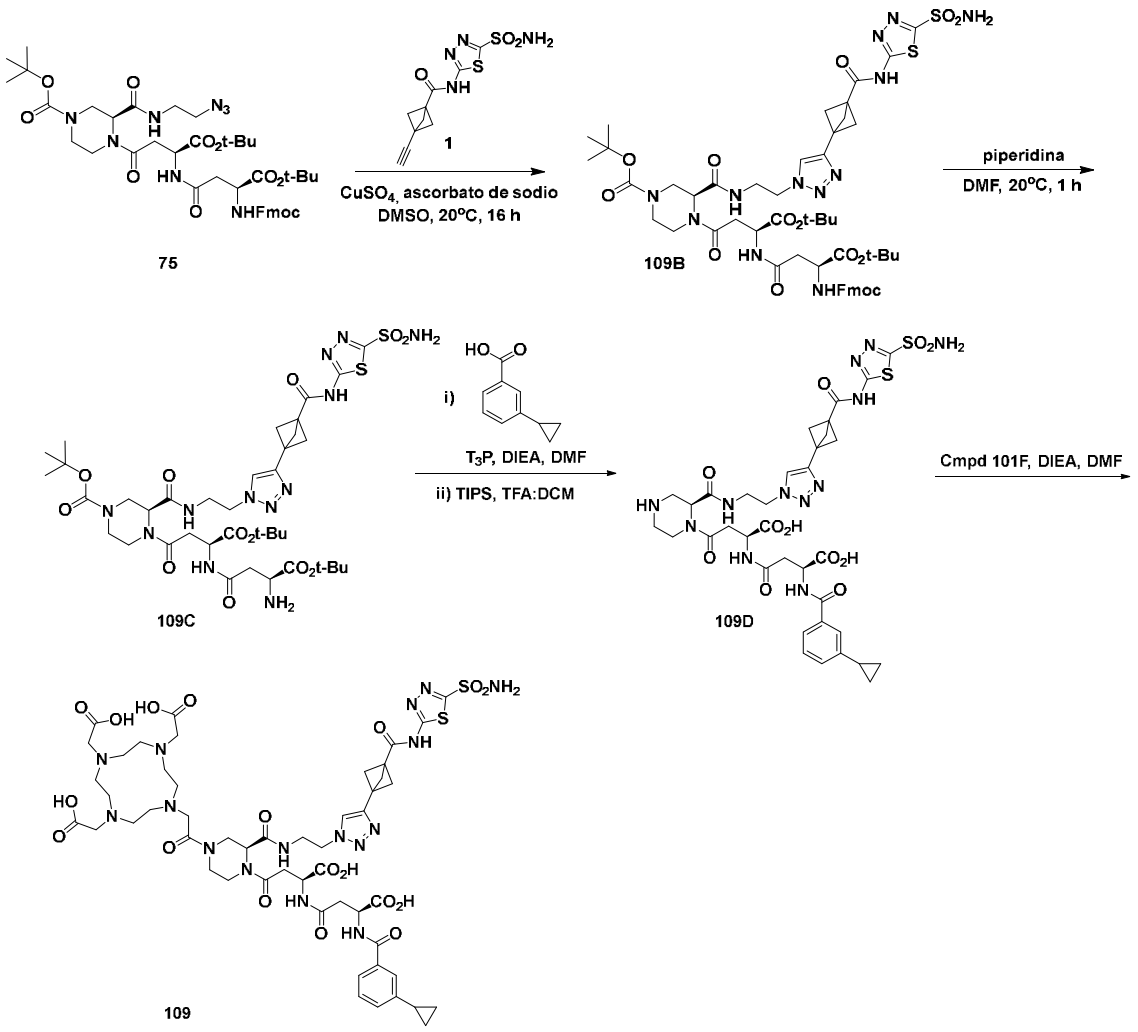
[00825] Los compuestos en la **tabla 9.7** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema D8**.

Tabla 9.7.

Compuesto	m/z
108,1	[M+H]: 1168,3
108,2	[M+H]: 1393,7
108,3	[M+H]: 1377,7
108,4	[M+H]: 1379,3
108,5	[M+H]: 1363,2

D9. Síntesis del compuesto 109

Esquema D9.



4.41 Síntesis del compuesto 109B

[00826] A una solución del **compuesto 75** (18 g, 20,9 mmol, 1 *eq.*) y el **Intermedio 1** (5,91 g, 19,8 mmol, 0,95 *eq.*) en DMSO (90 ml) se añadió $CUSO_4.5H_2O$ (521 mg, 2,09 mmol, 0,1 *eq.*) y ascorbato de sodio (4,13 g, 20,9 mmol, 1,0 *eq.*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h, se vertió en una solución de NH_4Cl (100 g en 400 ml de agua), se agitó durante 20 min a 20 °C, se filtró y la torta de filtración se secó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 109B** (18 g, rendimiento del 95 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 1161,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,02 - 7,82 (m, 1H), 7,78 (br d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,64 (br s, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,29 (s, 2H), 4,82 - 4,62 (m, 2H), 4,61 - 4,43 (m, 3H), 4,41 - 4,14 (m, 4H), 3,86 - 3,48 (m, 4H), 3,35 (s, 6H), 3,28 - 3,06 (m, 2H), 3,04 - 2,70 (m, 4H), 2,58 - 2,40 (m, 7H), 1,55 - 1,33 (m, 27H).

4.42 Síntesis del compuesto 109C

[00827] A una solución del **compuesto 109B** (18 g, 19 mmol, 1 *eq.*) en DMF (90 ml) se añadió piperidina (3,79 ml, 38,3 mmol, 2 *eq.*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h, se añadió MTBE (90 ml) y el residuo se purificó mediante *TLC preparativa* (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 109C** (10,5 g, rendimiento del 96 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 939,3; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 - 7,55 (m, 3H), 7,51 - 6,02 (m, 1H), 4,83 - 3,95 (m, 5H), 3,91 - 3,25 (m, 5H), 3,25 - 3,09 (m, 5H), 3,03 - 2,59 (m, 2H), 2,37 (br s, 6H), 1,57 - 1,03 (m, 27H).

4.43 Síntesis del compuesto 109D

[00828] Se añadió anhídrido propilfosfónico (38 µl, 50 % en DMF, 128 µmol, 1,5 *eq.*) a una solución del **compuesto 109C** (80 mg, 85,2 µmol, 1,0 *eq.*), ácido 3-ciclopropilbenzoico (18 mg, 111 µmol, 1,3 *eq.*), DIEA (37 µl, 212 µmol, 2,5 *eq.*) y DMF (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución de ácido trifluoroacético (0,4 ml), tris(propan-2-il)silano (0,4 ml) y DCM (1,2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (15-35 % de CH_3CN en agua con 0,1 % de TFA) para obtener el **compuesto 109D** (40 mg, 48 %) como un polvo blanco; LCMS [M+H]: 871,3; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 13,22 (s, 1H), 12,76 (s, 2H), 8,62 – 8,25 (m, 5H), 8,12 – 7,94 (m, 2H), 7,64 – 7,46 (m, 2H), 7,39 – 7,17 (m, 2H), 5,10 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,74 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,67 – 4,58 (m, 1H), 4,50 – 4,29 (m, 3H), 3,90 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,73 – 3,42 (m, 3H), 3,27 (t, *J* = 13,5 Hz, 2H), 3,03 – 2,71 (m, 4H), 2,66 (dd, *J* = 15,5, 7,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 6H), 1,97 (tt, *J* = 9,1, 5,2 Hz, 1H), 1,03 – 0,90 (m, 2H), 0,72 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H).

4.44 Síntesis del compuesto 109

[00829] El **compuesto 109** se sintetizó a partir del **compuesto 109D** mediante los procedimientos representados en el **esquema D9**; LCMS [M/2+H]: 629,4.

[00830] Los compuestos en la **tabla 9.8** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema D9**.

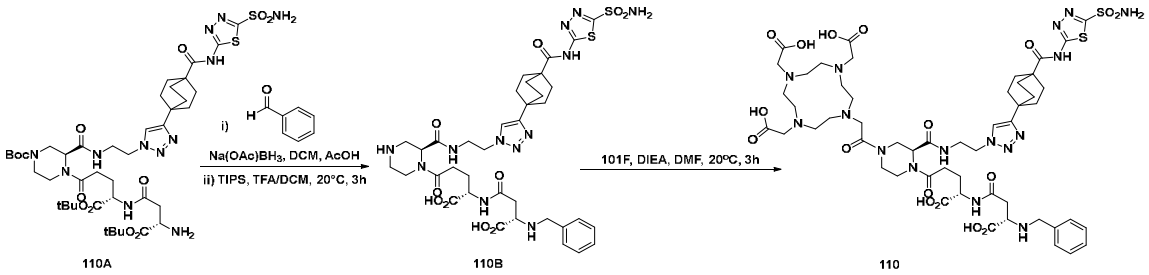
Tabla 9.8.

Compuesto	m/z
109,1	[M/2+H]: 629,3
109,2	[M/2+H]: 633,4
109,3	[M/2+H]: 645,3
109,4	[M/2+H]: 630,3
109,5	[M/2+H]: 631,2
109,6	[M/2+H]: 638,3
109,7	[M/2+H]: 629,3
109,8	[M/2+H]: 624,8
109,9	[M/2+H]: 632,4
109,10	[M/2+H]: 636,3
109,11	[M/2+H]: 645,3
109,12	[M/2+H]: 629,8
109,13	[M/2+H]: 557,3
109,14	[M/2+H]: 693,3
109,15	[M/2+H]: 638,3
109,16	[M/2+H]: 672,3
109,17	[M/2+H]: 638,7
109,18	[M/2+H]: 625,3
109,19	[M/2+H]: 629,8
109,20	[M/2+H]: 679,3
109,21	[M/2+H]: 622,2
109,22	[M/2+H]: 636,3
109,23	[M/2+H]: 630,3
109,24	[M/2+H]: 663,8
109,25	[M/2+H]: 663,8
109,26	[M/2+H]: 637,3
109,27	[M/2+H]: 644,3
109,28	[M/2+H]: 638,7
109,29	[M/2+H]: 584,3
109,30	[M/2+H]: 636,3
109,31	[M/2+H]: 637,3
109,32	[M/2+H]: 644,3
109,33	[M/2+H]: 683,4
109,34	[M/2+H]: 690,4
109,35	[M/2+H]: 643,3
109,36	[M/2+H]: 657,4
109,37	[M/2+H]: 647,3
109,38	[M/2+H]: 636,3
109,39	[M/2+H]: 630,3
109,40	[M+H]: 1392,4
109,41	[M/2+H]: 672,4
109,42	[M/2+H]: 666,3
109,43	[M+H]: 1317,3
109,44	[M+H]: 1307,3
109,45	[M/2+H]: 665,4
109,46	[M/2+H]: 661,4
109,47	[M/2+H]: 666,3
109,48	[M/2+H]: 633,4
109,49	[M/2+H]: 673,3
109,50	[M/2+H]: 657,3
109,51	[M/2+H]: 646,3
109,52	[M/2+H]: 721,3
109,53	[M/2+H]: 647,3
109,54	[M/2+H]: 657,4

Compuesto	m/z
109,55	[M/2+H]: 678,4
109,56	[M/2+H]: 657,9
109,57	[M/2+H]: 660,4
109,58	[M/2+H]: 700,3
109,59	[M/2+H]: 666,8
109,60	[M/2+H]: 585,3
109,61	[M/2+H]: 636,3
109,62	[M/2+H]: 698,3
109,63	[M/2+H]: 636,4

D10. Síntesis del compuesto 110

Esquema D10.



4.45 Síntesis del compuesto 110B

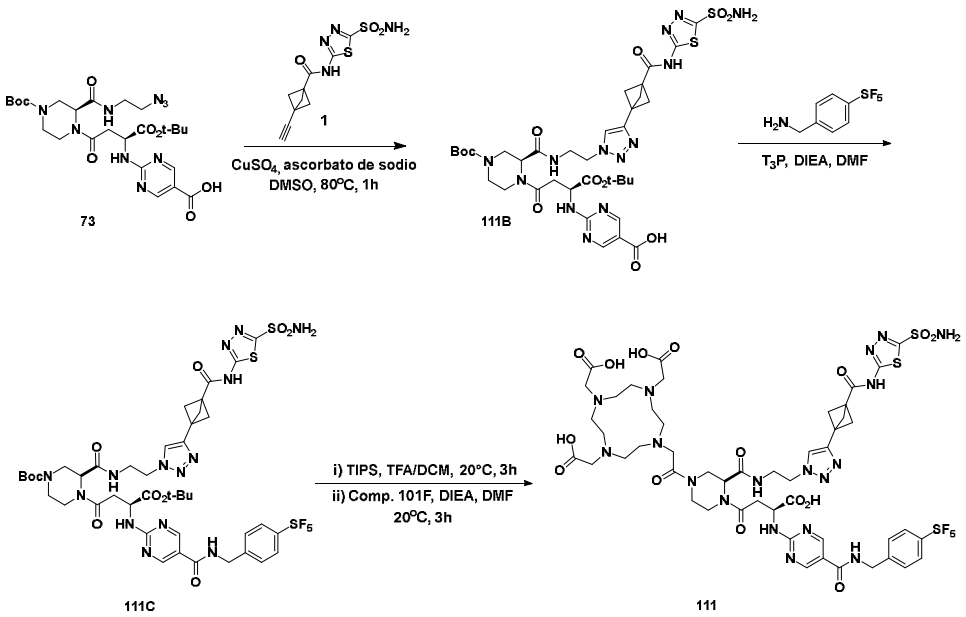
[00831] Se añadió benzaldehído (20 µl, 197 µl, 2 *eq.*) a una solución del **compuesto 110A** (100 mg, 100 µmol, 1 *eq.*), DCM (2 ml) y ácido acético (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el triacetoxiborohidruro de sodio (76 mg, 402 µl, 4 *eq.*) se añadió a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se saturó la solución de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución de ácido trifluoroacético (0,2 ml), tris(propan-2-il)silano (0,2 ml) y DCM (1,2 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (10-30 % de CH_3CN en agua con 0,1 % de TFA) para obtener el **compuesto 110B** (63 mg, 72 %) como un polvo blanco; LCMS [M+H]: 873,4; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12,71 (s, 1H), 9,30 (d, *J* = 28,8 Hz, 3H), 8,70 – 8,43 (m, 3H), 8,34 (s, 2H), 8,18 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 24,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,38 (m, 5H), 5,14 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,44 (dd, *J* = 13,7, 6,2 Hz, 2H), 4,32 (q, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 15,7 Hz, 3H), 3,87 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,34 (t, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,21 – 2,96 (m, 3H), 2,85 (d, *J* = 40,9 Hz, 3H), 2,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,09 – 1,92 (m, 6H), 1,84 (t, *J* = 7,7 Hz, 7H).

4.46 Síntesis del compuesto 110

[00832] El **compuesto 110** se sintetizó a partir del **compuesto 110B** mediante los procedimientos representados en el **esquema D10**; LCMS [M/2+H]: 630,3.

D11. Síntesis del compuesto 111

Esquema D11.



4.47 Síntesis del compuesto 111B

[00833] A una solución del **compuesto 73** (4,0 g, 6,76 mmol, 1 *eq.*) y el **compuesto 1** (1,80 g, 6,02 mmol, 0,89 *eq.*) en DMSO (40 ml) se añadió (2*R*)-2-[(2*R*)-3,4-dihidroxi-5-oxo-2H-furan-2-il]-2-hidroxi-etanolato de sodio (2,68 g, 0,1 mmol, 2 *eq.*) y $CUSO_4.5H_2O$ (169 mg, 676 µmol, 0,1 *eq.*). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h, el producto bruto se trituró con una solución de NH_4Cl (200 ml de H_2O, 40 g de NH_4Cl) a 20 °C durante 10 min, la torta de filtración se lavó con H_2O (20 ml) y la torta de filtración se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH para obtener el **compuesto 111B** (4,0 g, rendimiento del 66 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 890,3.

4.48 Síntesis del compuesto 111C

[00834] Se añadieron 1-[4-(Pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil]metanamina (40 mg, 170 µmol, 1,1 *eq.*) y DIEA (81 µl, 463 µmol, 3 *eq.*) a una solución del **compuesto 111B** (137 mg, 154 µmol, 1 *eq.*) en DMF (4 ml). Se añadió una solución de anhídrido 1-propanefosfónico (116 µl, 386 µmol, 2,5) gota a gota, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC *preparativa* (C18, Luna 30x150mm, 0-40 % de CH3CN/H2O+ 0,1 % de Ácido fórmico) para obtener el **compuesto 111C** (80 mg, rendimiento del 47 %) como un sólido blanco; [M+H]: 1105,3.

4.49 Síntesis del compuesto 111

[00835] El **compuesto 111** se sintetizó a partir del **compuesto 111C** mediante los procedimientos representados en el **esquema D11**; LCMS [M/2+H]: 630,2.

[00836] Los compuestos en la **tabla 9.10** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema D11**.

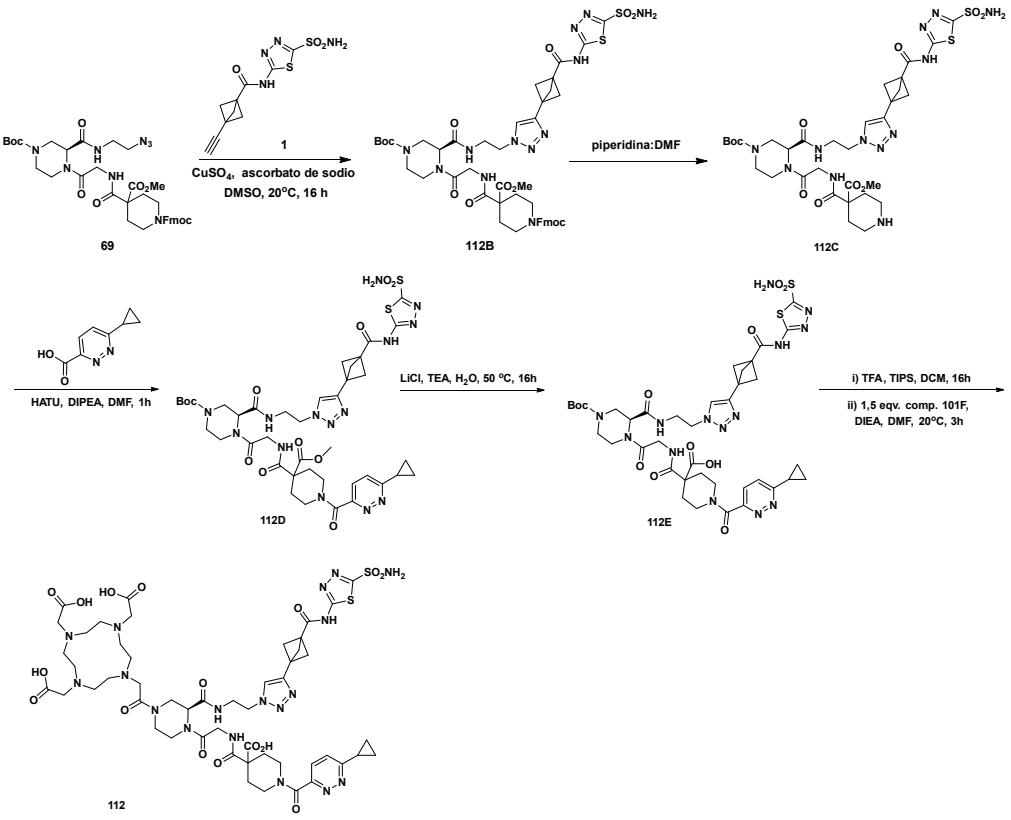
Tabla 9.10

Compuesto	m/z
111,1	[M+H]: 1359,3
111,2	[M/2+H]: 625,8

Compuesto	m/z
111,3	[M+H]: 1249,4
111,4	[M/2+H]: 686,4
111,5	[M/2+H]: 634,8
111,6	[M/2+H]: 630,3
111,7	[M/2+H]: 646,3
111,8	[M/2+H]: 630,3
111,9	[M+H]: 1227,3
111,10	[M+H]: 1249,3
111,11	[M/2+H]: 632,4
111,12	[M+H]: 1162,3

D12. Síntesis del compuesto 112

Esquema D12.



4.50 Síntesis del intermedio 112B.

[00837] A una mezcla del **compuesto 69** (4,0 g, 5,36 mmol, 1 *eq.*) y el **compuesto 1** (1,36 g, 4,55 mmol, 0,85 *eq.*) en DMSO (40 ml) se añadió $CUSO_4.5H_2O$ (134 mg, 536 µmol, 0,1 *eq.*) y ascorbato de sodio (1,06 g, 5,36 mmol, 1 *eq.*) en una porción a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (320 ml) y NH_4Cl acuoso (80 ml), y la mezcla se filtró. La torta de filtración se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 112B** (6,6 g, rendimiento del 58 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 1045,5.

4.51 Síntesis del compuesto 112C

[00838] A una solución del **compuesto 112B** (7,0 g, 6,7 mmol, 1 *eq.*) en DMF (70 ml) se añadió piperidina (13,2 ml, 134 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió MTBE (210 ml) y la reacción se agitó a 20 °C durante 10 min. La suspensión se filtró y la torta de filtración se concentró a presión reducida. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener un sólido azul. El producto bruto se disolvió en DCM (50 ml) y MeOH (50 ml), se añadió gel de sílice (10 g) y se agitó la reacción a 40 °C durante 0,5 h (eliminación de cobre residual), se filtró la mezcla y se repitió el proceso tres veces. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 112C** (10 g, rendimiento del 60 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 823,3; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 - 8,11 (m, 2H), 8,06 - 7,51 (m, 3H), 4,65 (br s, 1H), 4,39 (br s, 2H), 4,33 - 4,19 (m, 2H), 4,15 - 3,87 (m, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 3H), 3,70 - 3,64 (m, 3H), 3,52 (br s, 1H), 3,24 - 3,08 (m, 4H), 3,04 - 2,91 (m, 3H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 2,25 - 2,15 (m, 6H), 2,13 - 1,95 (m, 2H), 1,71 - 1,48 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

4.52 Síntesis del compuesto 112D

[00839] Se añadió ácido 6-ciclopropilpiridazina-3-carboxílico (31 mg, 190 µmol, 1,1 *eq.*) al **compuesto 112C** (130 mg, 158 µmol, 1 *eq.*) en DMF (4 ml). Se añadieron HATU (72 mg, 190 µmol, 1,2 *eq.*) y DIEA (82 µl) gota a gota y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se purificó directamente mediante HPLC *preparativa* (prep C18, Luna 30x150mm, 10-60 % de CH3CN/H2O + 0,1 % de Ácido fórmico) para obtener el **compuesto 112D** (65 mg, rendimiento del 42 %) como un sólido blanco; [M+H]: 969,3.

4.53 Síntesis del compuesto 112E

[00840] Se añadió trietilamina (44 µl. 315 µmol, 3 *eq.*) seguida de cloruro de litio (13 mg, 315 µmol, 3 *eq.*) a una solución del **compuesto 112D** (65 mg, 63 µmol, 1 *eq.*) en agua (1 ml). La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h y se purificó directamente mediante HPLC *preparativa* (C18, Luna 30x150mm, 30-50 % de CH_3CN:H_2O, 0,1 % de ácido fórmico) para obtener el **compuesto 112E** (25 mg, 41 %) como un sólido blanco; [M+H]: 955,3.

4.54 Síntesis del compuesto 112

[00841] El **compuesto 112** se preparó a partir del **compuesto 112E** mediante los protocolos representados anteriormente; LCMS [M+H]: 1241,3.

[00842] Los compuestos en la **tabla 9.11** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema D12**.

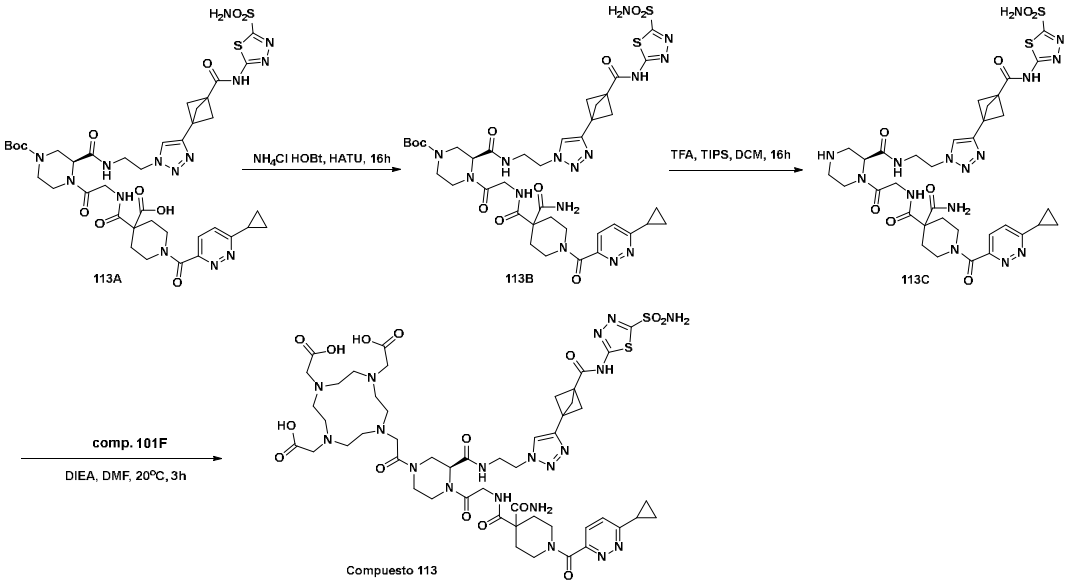
Tabla 9.11

Compuesto	m/z
112,1	[M/2+H]: 627,3
112,2	[M/2+H]: 705,1
112,3	[M/2+H]: 636,3
112,4	[M/2+H]: 634,4
112,5	[M/2+H]: 641,3
112,6	[M/2+H]: 627,3
112,7	[M+H]: 1247,5
112,8	[M/2+H]: 616,3
112,9	[M/2+H]: 620,4

Compuesto	m/z
112,10	[M/2+H]: 620,3
112,11	[M/2+H]: 629,3
112,12	[M/2+H]: 627,4
112,13	[M/2+H]: 636,3
112,14	[M/2+H]: 636,3
112,15	[M/2+H]: 636,3
112,16	[M/2+H]: 627,3
112,17	[M+H]: 1196,6
112,18	[M/2+H]: 689,4
112,19	[M/2+H]: 691,3

D13. Síntesis del compuesto 113

Esquema D13.



4.55 Síntesis del compuesto 113B

[00843] Se añadieron cloruro de amonio (1,3 mg, 25,1 µmol, 1,2 *eq.*), HOBt (2,0 mg, 15,1 µmol, 1,2 *eq.*), HATU (4,7 mg, 12,6 µmol, 1 *eq.*) y DIEA (5,5 µl, 31,4 µmol, 3 *eq.*) a una solución del **compuesto 113A** (12 mg, 12,6 µmol, 1 *eq.*) en DMF (1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se purificó directamente mediante HPLC *preparativa* (C18, Luna 30x150mm, 20-60 % de CH_3CN:H_2O+ 0,1 % de Ácido fórmico) para obtener el **compuesto 113B** (7 mg, rendimiento del 58 %) como un sólido blanco; [M+H]: 954,4.

4.56 Síntesis del compuesto 113C

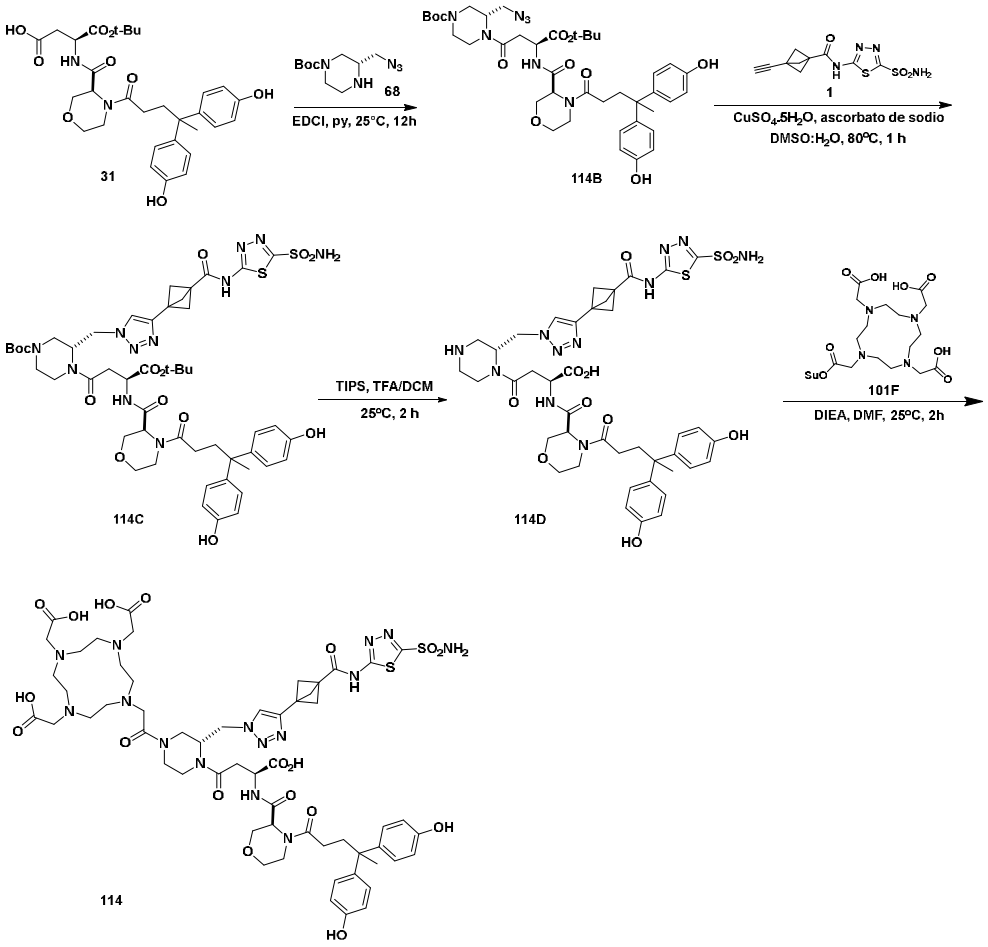
[00844] Se añadió tris(isopropilo)silano (4,5 µl, 22 µmol, 3 *eq.*) y ácido trifluoroacético (1,7 µl, 22 µmol, 3 *eq.*) a una solución del **compuesto 113B** (7,0 mg, 7,3 µmol, 1 *eq.*) en DCM (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró a presión reducida con tolueno 3 veces para obtener el **compuesto 113C** (6,0 mg, rendimiento del 95 %) como un polvo blanco; [M+H]: 854,5.

4.57 Síntesis del compuesto 113

[00845] El **compuesto 113** se preparó a partir del **compuesto 113C** mediante los protocolos representados anteriormente; LCMS [M/2+H]: 620,4.

D14. Síntesis del compuesto 114

Esquema D14.



4.58 Síntesis del compuesto 114B

[00846] A una solución del **compuesto 68** (650 mg, 2,69 mmol, 1 *eq.*) y el **compuesto 31** (1,54 g, 2,69 mmol, 1 *eq.*) en piridina (10 ml) se añadió EDCI (620 mg, 3,23 mmol, 1,2 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Phenomenex Luna 80*30mm*3um; fase móvil: [agua (HCl)-ACN]; B %: 40 %-70 %,8 min) para obtener el **compuesto 114B** (0,91 g, rendimiento del 43 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 794,4.

4.59 Síntesis del compuesto 114C

[00847] A una solución del **compuesto 114B** (0,86 g, 1,08 mmol, 1 *eq.*) y el **compuesto 1** (323 mg, 1,08 mmol, 1 *eq.*) en DMSO (10 ml) y H_2O (2 ml) se añadió $CUSO_4.5H_2O$ (13,5 mg, 0,05 *eq.*) y ascorbato de sodio (230 mg, 1,1 *eq.*). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante recristalización a 0 °C (H_2O) para obtener el **compuesto 114C** (1,1 g, rendimiento del 93 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 1092,4.

4.60 Síntesis del compuesto 14D

[00848] A una solución del **compuesto 114C** (1,00 g, 916 µmol, 1 *eq.*) en DCM (10 ml) se añadió TFA (2,0 ml, 27,0 mmol, 30 *eq.*) y TIPS (1,88 ml, 9,16 mmol, 10 *eq.*), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2

h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se trituró con MTBE a 20 °C durante 10 min para obtener el **compuesto 114D** (760 mg, rendimiento del 89 %) como un sólido verde; LCMS [M+H]: 936,3.

4.61 Síntesis del compuesto 114

[00849] A una solución del **compuesto 114D** (760 mg, 812 µmol, 1 *eq.*) en DMF (10 ml) se añadió DIEA (1,41 ml, 8,12 mmol, 10 *eq.*) y el **compuesto 101F** (937 mg, 1,87 mmol, 2,3 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Phenomenex luna C18 100*40mm*5 µm; fase móvil: [agua(TFA)-ACN]; B %: 1 %-35 %,8 min) para obtener el **compuesto 114** (100 mg, rendimiento del 9,3 %); LCMS [M+H]: 1322,7.

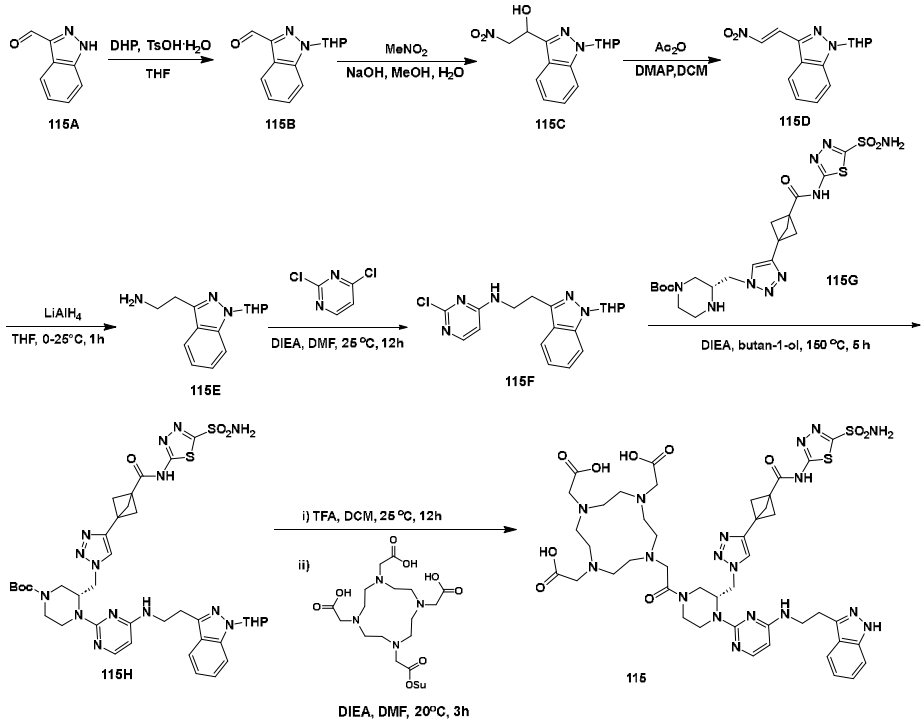
[00850] Los compuestos en la **tabla 9.13** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema D14**.

Tabla 9.13

Compuesto	m/z
114,1	[M+H]: 1212,3
114,2	[M+H]: 1097,3
114,3	[M+H]: 1111,3

D15. Síntesis del compuesto 115

Esquema D15.



4.62 Síntesis del compuesto 115B

[00851] A una solución del **compuesto 115A** (10 g, 68,4 mmol, 1 *eq.*) en THF (140 ml) se añadió DHP (9,38 ml, 103 mmol, 1,5 *eq.*) y TsOH.H_2O (1,30 g, 6,84 mmol, 0,1 *eq.*), y la mezcla se agitó a 80 °C

durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en huelo y agua (100 ml), la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 115B** (12 g, rendimiento del 75 %) como un aceite blanco; LCMS [M+H]: 231,1; RMN de ^{1}H (400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm 10,27 (1 H, s) 8,31 (1 H, d, *J*=8,19 Hz) 7,68 (1 H, d, *J*=8,44 Hz) 7,48 (1 H, t, *J*=7,70 Hz) 7,37 (1 H, m) 5,85 (1 H, dd, *J*=8,93, 2,81 Hz) 4,03 (1 H, m) 3,79 (1 H, m) 2,59 (1 H, m) 2,16 (2 H, m) 1,77 (3 H, m).

[00852] ***4.63 Síntesis del compuesto 115C***

[00853] A una solución del **compuesto 115B** (9,0 g, 39,1 mmol, 1 *eq.*) y $MeNO_2$ (2,74 ml, 50,8 mmol, 1,3 *eq.*) en MeOH (90 ml) se añadió una solución de NaOH (3,44 g, 86 mmol, 2,2 *eq.*) en H_2O (9 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C para 0,5 h, se apagó con 1M de HCl (60 ml), la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc) para obtener el **compuesto 115C** (9,7 g, rendimiento del 74 %, pureza del 87 %) como un aceite amarillo; LCMS [M+H]: 292,1; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,84 (1 H, ddd, *J*=8,17, 1,85, 0,95 Hz) 7,58 (1 H, dd, *J*=8,46, 3,81 Hz) 7,43 (1 H, ddd, *J*=8,31, 7,12, 0,89 Hz) 7,21 (1 H, m) 5,84 (1 H, ddd, *J*=8,76, 7,57, 3,46 Hz) 5,68 (1 H, dt, *J*=9,45, 2,85 Hz) 4,92 (2 H, m) 4,02 (1 H, m) 3,74 (1 H, td, *J*=10,88, 2,92 Hz) 3,16 (1 H, m) 2,50 (1 H, m) 2,14 (1 H, m) 2,01 (1 H, m) 1,72 (3 H, m).

4.64 Síntesis del compuesto 115D

[00854] A una solución del **compuesto 115C** (9,7 g, 33,3 mmol, 1 *eq.*) en DCM (97 ml) se añadieron AC_2O (3,12 ml, 33,3 mmol, 1 *eq.*) y DMAP (203 mg, 1,66 mmol, 0,05 *eq.*), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en hielo y agua (100 ml), la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y purificó a presión reducida para obtener el **compuesto 115D** bruto (10 g) como un sólido amarillo que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

4.65 Síntesis del compuesto 115E

[00855] Una solución del **compuesto 115D** (4,0 g, 14,6 mmol, 1 *eq.*) en THF (40 ml) se añadió a una solución agitada de 1M de $LiAlH_4$ (58,6 ml, 4 *eq.*) en THF (56 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en hielo y agua (100 ml), la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), la fase orgánica combinada se lavó con una solución de NH_4Cl (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 115E** bruto (3,2 g) como un aceite amarillo que se utilizó directamente en la siguiente reacción; RMN de ^{1}H (400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm 7,68 (1 H, d, *J*=8,13 Hz) 7,55 (1 H, d, *J*=8,38 Hz) 7,39 (1 H, m) 7,16 (1 H, m) 5,67 (1 H, dd, *J*=9,88, 2,63 Hz) 4,07 (1 H, m) 3,75 (1 H, m) 3,14 (3 H, m) 2,58 (1 H, m) 2,10 (2 H, m) 1,72 (4 H, m).

4.66 Síntesis del compuesto 115F

[00856] A una solución agitada de 2,4-dicloropirimidina (1,94 g, 13,0 mmol, 1 *eq.*) en DMSO anhidro (32 ml) a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió DIEA (4,54 ml, 26,1 mmol, 2 *eq.*) y el **compuesto 115E** (3,2 g, 13,0 mmol, 1 *eq.*) lentamente. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h, se vertió en hielo y agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (SiO_2, éter de petróleo:EtOAc) para obtener el **compuesto 115F** (2,4 g, rendimiento del 43 %, pureza del 83 %) como un sólido amarillo; RMN de ^{1}H (400 MHz,$CDCl_3$) δ 7,94 (1 H, m) 7,66 (1 H, d, *J*=7,5 Hz) 7,56 (1 H, d, *J*=8,4 Hz) 7,40 (1 H, m) 7,17 (1 H, t, *J*=7,5 Hz) 6,22 (1 H, m) 5,84 (1 H, br s) 5,67 (1 H, dd, *J*=9,8, 2,51 Hz) 4,08 (1 H, m) 3,78 (3 H, m) 3,25 (2 H, t, *J*=6,5 Hz) 2,55 (1 H, m) 2,16 (1 H, m) 2,05 (1 H, m) 1,74 (4 H, m).

4.67 Síntesis del compuesto 115H

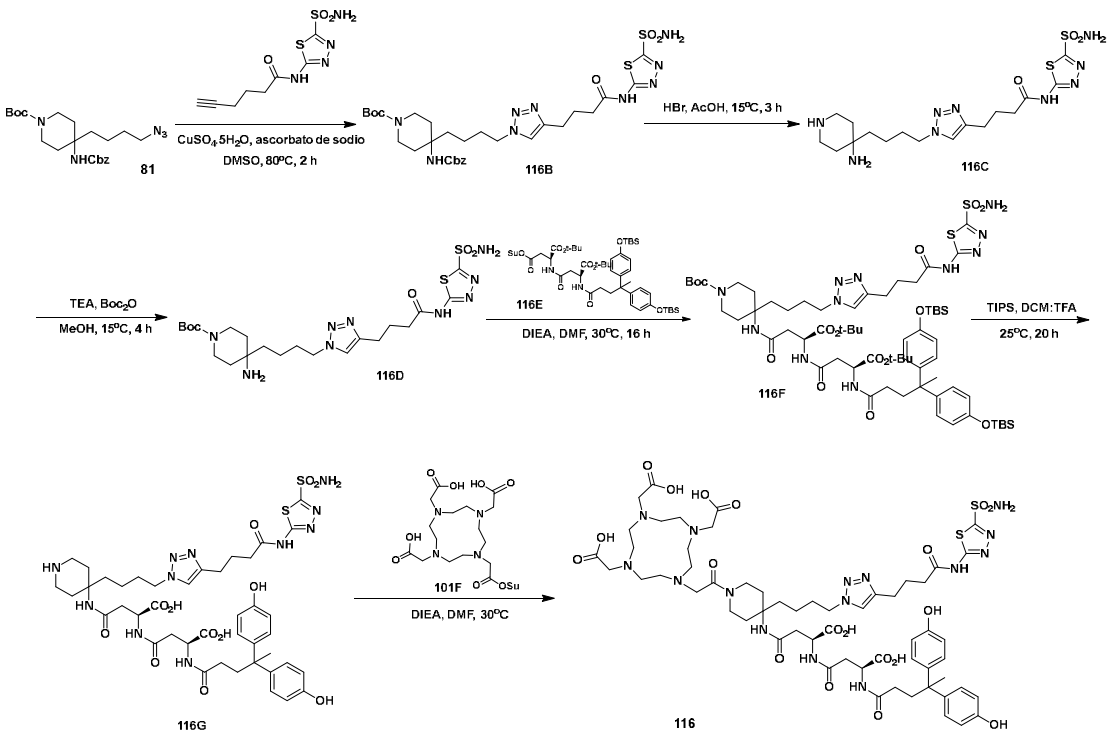
[00857] A una solución del **compuesto 115G** (650 mg, 1,20 mmol, 1 *eq.*) en butan-1-ol (1,5 ml) se añadieron DIEA (1,05 ml, 6,02 mmol, 5 *eq.*) y el **compuesto 115F** (539 mg, 1,20 mmol, 1 *eq.*), y la mezcla se agitó a 150 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (columna: Waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10um; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN];B %: 30 %- 60 %,10 min) para obtener el **compuesto 115H** (270 mg, rendimiento del 26 %) como un sólido amarillo; LCMS [M+H]: 861,2; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,64 (2 H, d, *J*=7,75 Hz) 7,52 (1 H, dd, *J*=8,32, 4,44 Hz) 7,38 (2 H, m) 7,13 (1 H, td, *J*=7,38, 2,88 Hz) 5,65 (2 H, d, *J*=10,01 Hz) 4,53 (3 H, m) 4,10 (3 H, m) 3,74 (3 H, m) 3,36 (1 H, t, *J*=11,38 Hz) 3,20 (2 H, m) 3,10 (1 H, m) 2,96 (1 H, m) 2,56 (7 H, m) 2,05 (3 H, m) 1,73 (4 H, m) 1,53 (9 H, s).

4.68 Preparación del compuesto 115

[00858] El **compuesto 115** se preparó a partir del **compuesto 115H** como se representó anteriormente; LCMS [M+H]: 1063,3.

D16. Síntesis del compuesto 116

Esquema D16.



4.69 Síntesis del compuesto 81

[00859] A una solución del **compuesto 81** (2,0 g, 4,63 mmol, 1 *eq.*) en DMSO (30 ml) se añadió *N*-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)hex-5-inamida (1,14 g, 4,17 mmol, 0,9 *eq.*), ascorbato de sodio (1,01 g, 5,10 mmol, 1,1 *eq.*) y $CUSO_4$ (37 mg, 232 µmol, 0,05 *eq.*) en H_2O (15 ml) a 20 °C, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se añadió a H_2O (100 ml), se filtró y la torta de filtración se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 116B** (2,3 g, rendimiento del 63 %) como un sólido marrón; LCMS [M+H]: 706,2; RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 7,79 - 7,69 (m, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 5,12 - 4,99 (m, 2H), 4,35 - 4,23 (m, 2H), 3,85 - 3,68 (m, 2H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 3,07 - 2,94 (m, 2H), 2,82 - 2,73 (m, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,15 - 2,00 (m, 4H), 1,89 - 1,77 (m, 2H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,47 - 1,42 (m, 9H), 1,39 - 1,32 (m, 2H), 1,30 - 1,20 (m, 2H).

4.70 Síntesis del compuesto 116C

[00860] Una mezcla del **compuesto 116B** (5,0 g, 7,08 mmol, 1 *eq.*) y HBr (25 ml, pureza del 33 %) en AcOH (15 ml) se desgasificó y purgó con nitrógeno 3 veces, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con MeOH (15 ml). Se añadió una resina básica a la mezcla y se agitó a 15 °C durante 0,5 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, la torta de filtración se enjuagó con MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 116C** bruto (3,34 g) como un sólido azul claro; LCMS [M+H]: 472,2; RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d$_4$) δ 7,79 (s, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 3H), 4,38 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,12 - 2,99 (m, 2H), 2,94 (dd, *J* = 2,4, 13,0 Hz, 2H), 2,83 (s, 4H), 2,76 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,47 (br s, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,63 (br s, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 4H), 1,40 - 1,24 (m, 2H).

4.71 Síntesis del intermedio 116D

[00861] A una solución del **compuesto 116C** (3,34 g, 7,08 mmol, 1 *eq.*) en MeOH (30 ml) se añadió TEA (4,93 ml, 35,4 mmol, 5 *eq.*) a 15 °C. Se agitó la mezcla a 15 °C durante 10 min, se añadió Boc_2O (1,63 ml, 7,08 mmol, 1 *eq.*) gota a gota a 0 °C y se agitó la reacción a 15 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **intermedio 116D** (3,2 g, rendimiento al 79 %) como un sólido amarillo claro; LCMS [M+H]: 572,2; RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,78 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,63 - 3,44 (m, 2H), 3,39 - 3,35 (m, 1H), 3,34 (br s, 1H), 2,75 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,47 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,05 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,91 (br s, 1H), 1,87 (br s, 1H), 1,52 - 1,45 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,29 (s, 5H).

4.72 Síntesis del intermedio 116F

[00862] A una solución del **compuesto 116D** (500 mg, 875 µmol, 1 *eq.*) en DMF (1 ml) se añadió DIEA (609 µl, 3,50 mmol, 4 *eq.*) y el **compuesto 116E** (1,25 g, 1,31 mmol, 1,5 *eq.*). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 116F** (155 mg, rendimiento del 13 %); LCMS [M+H]: 1411,1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 6,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 4,43 - 4,32 (m, 2H), 4,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 2H), 2,98 - 2,90 (m, 1H), 2,88 (br s, 1H), 2,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,61 - 2,57 (m, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 2,23 - 2,18 (m, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,96 - 1,91 (m, 2H), 1,89 - 1,84 (m, 2H), 1,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,36 - 1,34 (m, 27H), 1,22 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,15 - 1,10 (m, 2H), 0,93 (s, 18H), 0,16 - 0,16 (m, 12H).

4.73 Síntesis del compuesto 116G

[00863] A una solución del **compuesto 116F** (150 mg, 106 µmol, 1 *eq.*) en DCM (1 ml) se añadió TIPS (131 µl, 638 µmol, 6 *eq.*) y TFA (1 ml). La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h, se añadió TFA (1 ml) a 15 °C, la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 h y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con MTBE a 15 °C durante 10 min para obtener el **compuesto 116G** bruto (130 mg) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 970,5; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,02 (s, 1H), 8,44 - 8,37 (m, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 6,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 4,53 - 4,42 (m, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,13 - 3,08 (m, 2H), 2,99 (br d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 2,69 - 2,56 (m, 8H), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 2,27 - 2,11 (m, 4H), 1,97 - 1,91 (m, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 2H), 1,77 - 1,58 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 1,26 - 1,12 (m, 2H), 1,05 - 1,03 (m, 2H), 0,96 - 0,86 (m, 2H).

4.74 Síntesis del compuesto 116

[00864] A una solución del **compuesto 116G** (110 mg, 113 µmol, 1 *eq.*) en DMF (1 ml) se añadieron DIEA (198 µl, 1,13 mmol, 10 *eq.*) y el **compuesto 101F** (57 mg, 113 µmol, 1 *eq.*). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 6 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* **(**condición TFA: columna: Phenomenex Luna C18 150*30mm*5um; fase móvil: [agua(TFA)-ACN] B %: 15 %-35 % 8 min) para obtener el **compuesto 116** (45 mg, rendimiento del 29 %); LCMS [M+H]: 1356,3; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (br s, 1H), 12,91 - 12,28 (m, 3H),

9,29 - 9,05 (m, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,23 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 4H), 6,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 4,53 - 4,44 (m, 2H), 4,28 - 4,17 (m, 4H), 4,11 (br s, 2H), 4,00 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,51 - 3,34 (m, 8H), 3,28 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 3,17 - 2,93 (m, 10H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,69 - 2,54 (m, 8H), 2,41 - 2,36 (m, 2H), 2,35 - 2,30 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 4H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 2H), 1,77 - 1,68 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,34 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,27 - 1,10 (m, 3H).

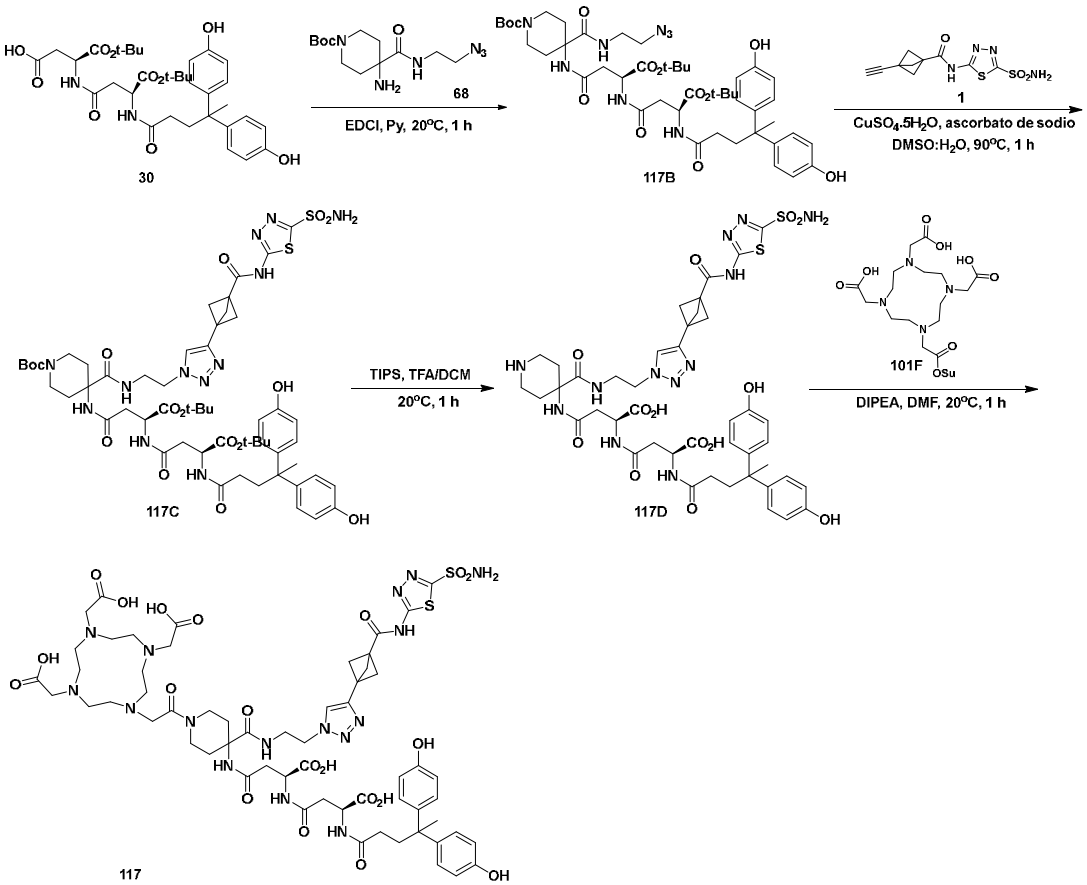
[00865] Los compuestos en la **tabla 9.14** se prepararon mediante los procedimientos representados anteriormente.

Tabla 9.14.

Compuesto	m/z
116,1	[M+H]: 1501,3
116,2	[M+H]: 1487,3
116,3	[M+H]: 1443,3
116,4	[M+H]: 1473,3

D17. Síntesis del compuesto 117

Esquema D17.



4.75 Síntesis del compuesto 117B

[00866] A una solución del **compuesto 68** (160 mg, 512 µmol, 1 *eq.*) en piridina (3,5 ml) se añadió el **compuesto 30** (354 mg, 563 µmol, 1,1 *eq.*) y EDCI (196 mg, 1,02 mmol, 2 *eq.*) y la reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 117B** (360 mg, rendimiento del 76 %) como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,14 - 6,83 (m, 7H), 6,81 - 6,62 (m, 5H), 4,90 - 4,57 (m, 2H), 3,94 - 3,77 (m, 2H), 3,54 - 3,31 (m, 4H), 3,12 - 2,98 (m, 2H), 2,76 - 2,58 (m, 3H), 2,48 - 2,27 (m, 3H), 2,06 - 1,90 (m, 6H), 1,70 (br s, 4H), 1,50 - 1,38 (m, 27H).

4.76 Síntesis del compuesto 117C

[00867] A una solución del **compuesto 117B** (290 mg, 314 µmol, 1 *eq.*) y el **compuesto 1** (94 mg, 314 µmol, 1 *eq.*) en DMSO (3 ml) se añadió $CUSO_4.5H_2O$ (16 mg, 63 µmol, 0,2 *eq.*) y ascorbato de sodio (124 mg, 628 µmol, 2 *eq.*). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h, se vertió en una solución de H_2O (12 ml) y NH_4Cl (3 ml), y se agitó durante 20 min. La mezcla se filtró y el sólido se concentró a presión reducida. El producto bruto se lavó con MTBE (2 x 5 ml) para obtener el **compuesto 117C** bruto (160 mg) como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,93 (br s, 1H), 7,09 - 6,93 (m, 4H), 6,74 - 6,59 (m, 4H), 4,70 - 4,44 (m, 5H), 3,88 - 3,74 (m, 3H), 3,69 - 3,47 (m, 3H), 3,16 - 2,98 (m, 2H), 2,87 - 2,44 (m, 10H), 2,39 - 2,28 (m, 2H), 2,15 - 1,94 (m, 3H), 1,93 - 1,79 (m, 3H), 1,61 - 1,50 (m, 4H), 1,47 - 1,36 (m, 27H).

4.77 Síntesis del compuesto 117D

[00868] A una solución del **compuesto 117C** (160 mg, 131 µmol, 1 *eq.*) en DCM (2,5 ml) y TFA (1 ml) se añadió triisopropilsilano (538 µl, 2,62 mmol, 20 *eq.*) a 20 °C, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con MTBE (2 ml), la suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con MTBE (2 × 1 ml). La torta de filtración se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 117D** (130 mg, rendimiento del 98 %) como un sólido verde; RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,00 (br d, J = 8,6 Hz, 4H), 6,66 (br d, J = 8,6 Hz, 4H), 4,58 - 4,45 (m, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 2H), 2,66 (s, 9H), 2,54 (br d, J = 8,6 Hz, 6H), 2,43 (s, 4H), 2,34 (br dd, J = 6,4, 9,3 Hz, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 3H), 2,04 (br dd, J = 8,6, 11,8 Hz, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 4H), 1,19 (s, 6H).

4.78 Síntesis del compuesto 117

[00869] A una solución del **compuesto 117D** (130 mg, 129 µmol, 1 *eq.*) en DMF (1 ml) se añadió DIEA (224 µl, 1,29 mmol, 10 *eq.*) y el **compuesto 101F** (226 mg, 451 µmol, 3,5 *eq.*) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se apagó con la adición de H_2O **(1** ml) y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (columna: Phenomenex luna C18 100*40mm*5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-ACN]; gradiente: 5 %-35 % B durante 8 min) para obtener el **compuesto 117** (19 mg, rendimiento del 11 %); LCMS [M/2+H]: 698,5; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 - 9,12 (m, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,31 - 8,25 (m, 1H), 8,20 - 8,10 (m, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,77 - 7,67 (m, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 4H), 6,64 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 4,49 (br d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,35 (br s, 2H), 4,21 - 3,92 (m, 4H), 3,71 - 3,49 (m, 8H), 3,16 (s, 12H), 3,12 - 2,95

(m, 10H), 2,66 (s, 4H), 2,42 (s, 7H), 2,36 - 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,17 (br dd, *J* = 6,8, 9,2 Hz, 2H), 2,02 - 1,91 (m, 2H), 1,90 - 1,78 (m, 3H), 1,77 - 1,65 (m, 1H), 1,45 (s, 3H).

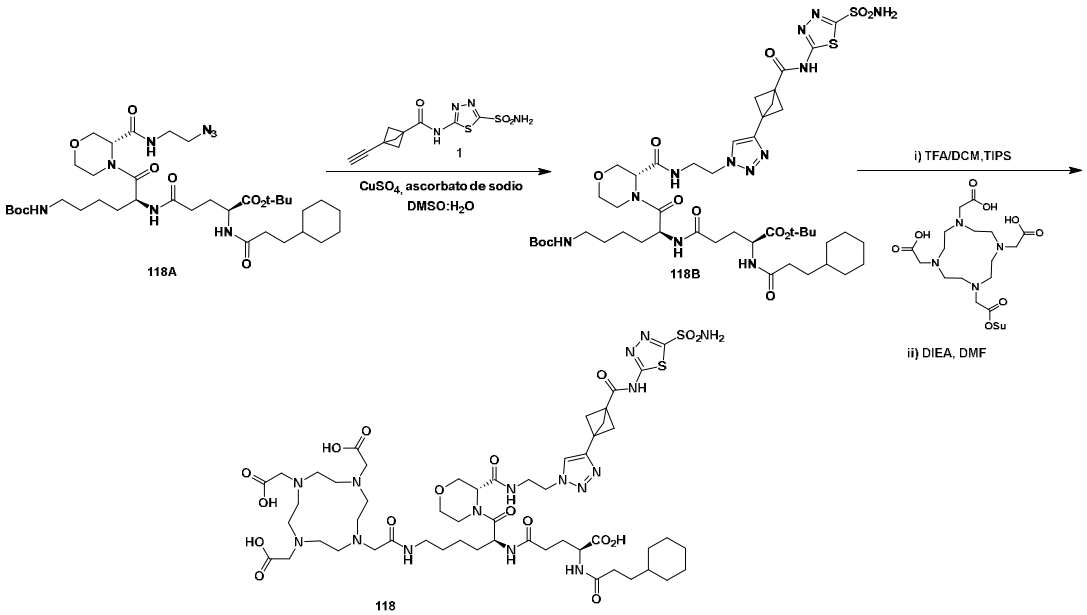
[00870] Los compuestos en la **tabla 9.15** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema D17**.

Tabla 9.15

Compuesto	m/z
117,1	[M+H]: 1391,6
117,2	[M/2+H]: 555,3
117,3	[M+H]: 1407,7
117,4	[M+H]: 1391,5
117,5	[M/2+H]: 694,0
117,6	[M/2+H]: 715,1
117,7	[M+H]: 1415,0
117,8	[M+H]: 1360,9

D18. Síntesis del compuesto 118

Esquema D18.



4.79 Preparación del compuesto 118B

[00871] A una solución del **compuesto 118A** (1,1 g, 1,03 mmol, pureza al 70 %, 1 *eq.*) y el **compuesto 1** (306 mg, 1,03 mmol, 1 *eq.*) en DMSO (20 ml) se añadió una solución de ascorbato de sodio (203 mg, 1,03 mmol, 1 *eq.*) y $CUSO_4.5H_2O$ (25,6 mg, 103 µmol, 0,1 *eq.*) en H_2O (4 ml) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h y se trituró con agua a 20 °C durante 5 min para obtener el **compuesto 118B** (730 mg, rendimiento del 68 %) como un sólido verde; LCMS [M+H]: 1049,2.

4.80 Preparación del compuesto 118

[00872] El **compuesto 118** se preparó a partir del **compuesto 118B** como se describió anteriormente; LCMS [M+H]: 1279,5; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 - 0,88 (m, 2 H) 1,09 - 1,31 (m, 6 H) 1,34 - 1,50 (m, 5 H) 1,53 - 1,78 (m, 8 H) 1,87 - 1,98 (m, 1 H) 2,09 - 2,22 (m, 4 H) 2,40 - 2,45 (m, 6 H)

3,09 (b r s, 11 H) 3,27 - 3,41 (m, 12 H) 3,70 - 3,95 (m, 7 H) 4,02 - 4,33 (m, 5 H) 4,37 - 4,57 (m, 3 H) 4,64 - 4,72 (m, 1 H) 7,84 - 7,92 (m, 1 H) 8,03 - 8,09 (m, 1 H) 8,12 - 8,26 (m, 1 H) 8,30 - 8,37 (m, 3 H) 8,40 - 8,47 (m, 1 H) 13,15 - 13,28 (m, 1 H).

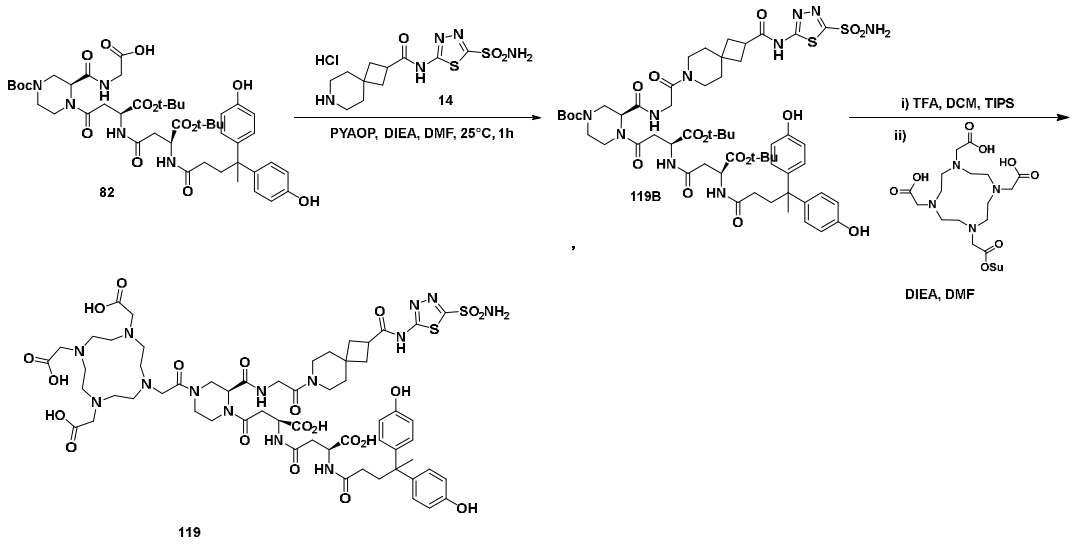
[00873] Los compuestos en la **tabla 9.16** se prepararon mediante los procedimientos representados en el esquema **D18**.

Tabla 9.16

Compuesto	m/z
118,1	[M+H]: 1279,7
118,2	[M+H]: 1322,7
118,3	[M+H]: 1285,7
118,4	[M+H]: 1285,7

D19. Síntesis del compuesto 119

Esquema D19.



4.81 Preparación del compuesto 119B

[00874] A una solución del **compuesto 14** (294 mg, 668 µmol, 1 *eq.,* HCl) en DMF (7 ml) se añadió DIEA (349 µl, 2,00 mmol, 3 *eq.*), **compuesto 82** (0,60 g, 668 µmol, 1 *eq.*) y PyAOP (383 mg, 735 µmol, 1,1 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se repitió y combinó. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x30 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:MeOH) para obtener el **compuesto 118B** (1,0 g, rendimiento del 54 %, pureza del 87 %) como un sólido blanco.

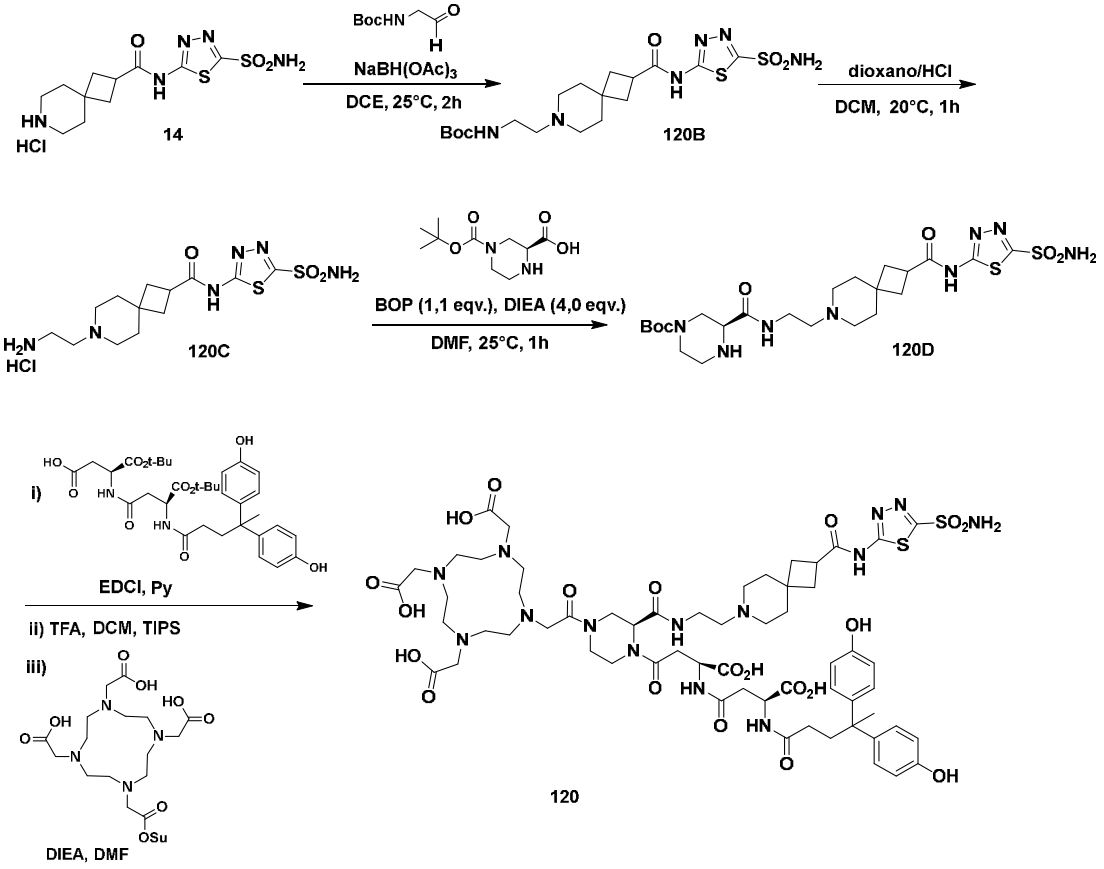
4.82 Preparación del compuesto 119

[00875] El **compuesto 119** se preparó a partir del **compuesto 119B** como se representó anteriormente; LCMS [M+H]: 1385,5; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 - 12,29 (m, 3H), 9,30 - 9,09 (m, 1H), 8,39 - 8,01 (m, 3H), 8,00 - 7,80 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 6,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 5,11 - 4,83

(m, 1H), 4,73 - 4,38 (m, 3H), 4,29 - 3,53 (m, 16H), 3,19 - 2,80 (m, 19H), 2,69 - 2,60 (m, 3H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,21 - 1,96 (m, 7H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,62 - 1,37 (m, 7H),

D20. Síntesis del compuesto 120

Esquema D20.



4.86 Preparación del compuesto 120B

[00876] A una solución del **compuesto 14** (25,7 g, 69,9 mmol, 1 *eq.*, sal de HCl) en DCE (257 ml) se añadió una solución de (2-oxoetilo)carbamato de *terc*-butilo (13,3 g, 83,8 mmol, 1,2 *eq.*) en DCE (64 ml) a 0 °C. Se añadió $NABH(OAC)_3$ (22,2 g, 105 mmol, 1,5 *eq.*), la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml). Se separó la capa orgánica, se extrajo la capa acuosa con DCM (3 x 100 ml), se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (3 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:MeOH) para obtener el **compuesto 120B** (12 g, rendimiento del 36 %) como un sólido de color amarillo claro.

4.87 Preparación del* compuesto *120C

[00877] A una solución del **compuesto 120B** (9,5 g, 20,0 mmol, 1 *eq.*) en DCM (100 ml) se añadió 4 M de HCl en dioxano (95 ml), la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida

para obtener el **compuesto 120C** bruto (8,5 g, sal de HCl) como un sólido blanco. El producto se utilizó directamente.

4.88 Preparación del compuesto 120D

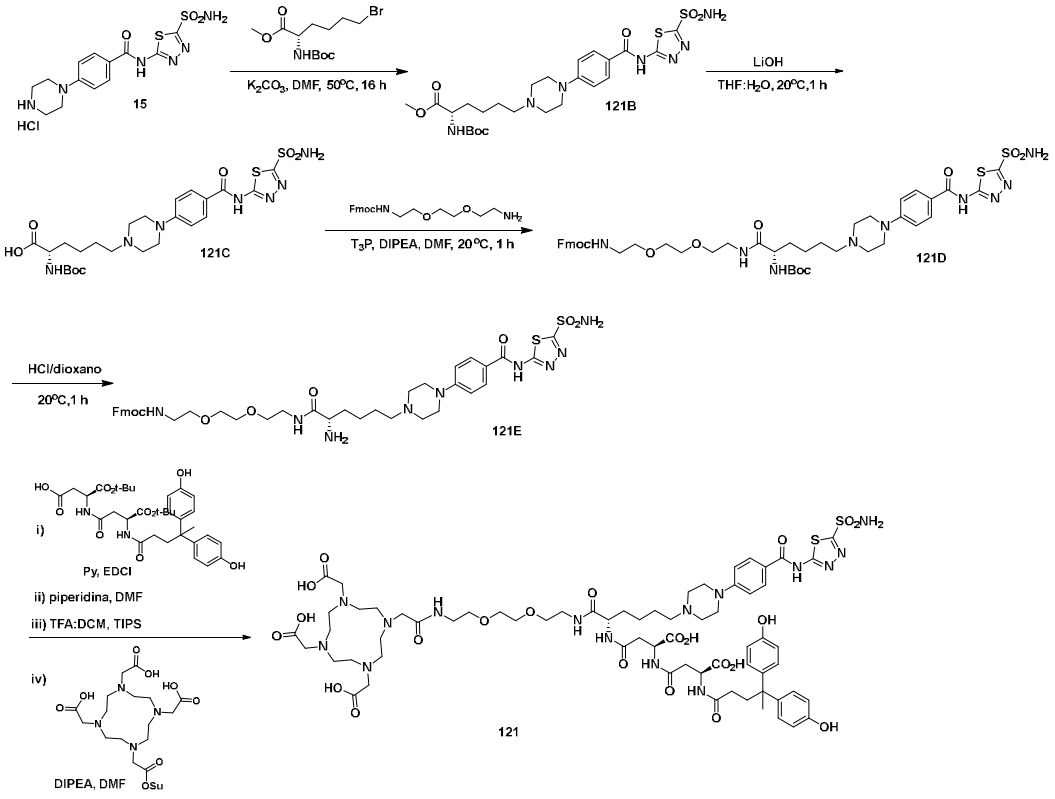
[00878] A una solución del **compuesto 120C** (2,4 g, 5,84 mmol, 1 *eq.*, HCl) en DMF (48 ml) se añadió DIEA (4,07 ml, 23,4 mmol, 4 *eq.*), ácido (*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (1,34 g, 5,84 mmol, 1 *eq.*) y BOP (2,84 g, 6,42 mmol, 1,1 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se repitió dos veces y las 3 mezclas de reacción se combinaron, se filtraron y el filtrado se purificó mediante HPLC *preparativa* (columna: Welch Xtimate C18 180*70mm#10um; fase móvil: [H_2O(TFA al 0,1 %)-ACN]; gradiente: 5 %-35 % B durante 20,0 min) para obtener el **compuesto 120D** (3,0 g, rendimiento del 29 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 587,4.

4.89 Preparación del compuesto 120

[00879] El **compuesto 120** se preparó a partir del **compuesto 120D** como se representó anteriormente; LCMS [M+H]: 1371,4.

D21. Síntesis del compuesto 121

Esquema D21.



4.90 Preparación del compuesto 121B

[00880] A una solución del **compuesto 15** (1,89 g, 5,13 mmol, 1 *eq.*) en DMF (20 ml) se añadió K_2CO_3 (2,84 g, 20,5 mmol, 4 *eq.*) y (*S*)-6-bromo-2-((terc-butoxicarbonil)amino)hexanoato de metilo (1,83 g, 5,64 mmol, 1,1 *eq.*). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h, la fase acuosa se acidificó hasta pH=7 con HCl acuoso y la fase acuosa se extrajo con 5:1 DCM:IPA (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 121B** (813 mg, rendimiento del 23 %, pureza de 90 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 612,3; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 - 12,59 (m, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,37 (br s, 4H), 3,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 5H), 2,41 - 2,28 (m, 2H), 1,73 - 1,54 (m, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 12H).

4.91 Preparación del compuesto 121C

[00881] A una solución del **compuesto 121B** (710 mg, 1,16 mmol, 1 *eq.*) en THF (2 ml) y H_2O (2 ml) se añadió LiOH (83 mg, 3,48 mmol, 3 *eq.*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. La capa acuosa se acidificó hasta pH=5 con 1N de HCl, se filtró y la torta de filtración se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 121C** bruto (852 mg) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 598,3.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 - 12,03 (m, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,06 (br d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,86 (dt, *J* = 5,0, 8,4 Hz, 1H), 3,50 (br d, *J* = 1,4 Hz, 8H), 2,81 (br s, 3H), 2,69 - 2,54 (m, 2H), 1,75 - 1,48 (m, 3H), 1,43 - 1,30 (m, 9H).

4.92 Preparación del compuesto 121D

[00882] A una solución del **compuesto 121C** (791 mg, 1,32 mmol, 1 *eq.*) en DMF (8 ml) se añadió (2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (538 mg, 1,32 mmol, 1 *eq.*), DIPEA (576 µl, 3,31 mmol, 2,5 *eq.*) y T_3P (4,73 ml, 7,94 mmol, pureza del 50 %, 6 *eq.*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se apagó mediante la adición de H_2O (10 ml) a 25 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 121D** (300 mg, rendimiento del 23 %, pureza del 95 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 950,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 - 12,69 (m, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,81 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,01 (br d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,77 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,50 (s, 4H), 3,44 - 3,33 (m, 9H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 3H), 2,39 - 2,28 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 1H), 1,53 - 1,40 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,31 - 1,19 (m, 2H).

4.93 Preparación del compuesto 121E

[00883] Se añadió 4 M de HCl/dioxano (4 ml) a una solución del **compuesto 121D** (187 mg, 197 µmol, 1 *eq.*) en dioxano (4 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 121E** bruto (257 mg) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 850,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 - 13,11 (m, 1H), 11,34 (br s, 1H), 8,68 (br t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,37 - 8,26 (m, 5H), 8,10 (br d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 3H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 4,29 (br d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,23 - 4,18 (m, 1H), 4,10 (br d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,83 - 3,72 (m, 1H), 3,52 (s, 5H), 3,49 - 3,36 (m, 6H), 3,20 - 3,01 (m, 6H), 1,86 - 1,68 (m, 4H), 1,41 - 1,28 (m, 2H).

4.94 Preparación del compuesto 121

[00884] El **compuesto 121** se preparó a partir del **compuesto 121E** como se representó anteriormente; LCMS [M+H]: 1512,6.

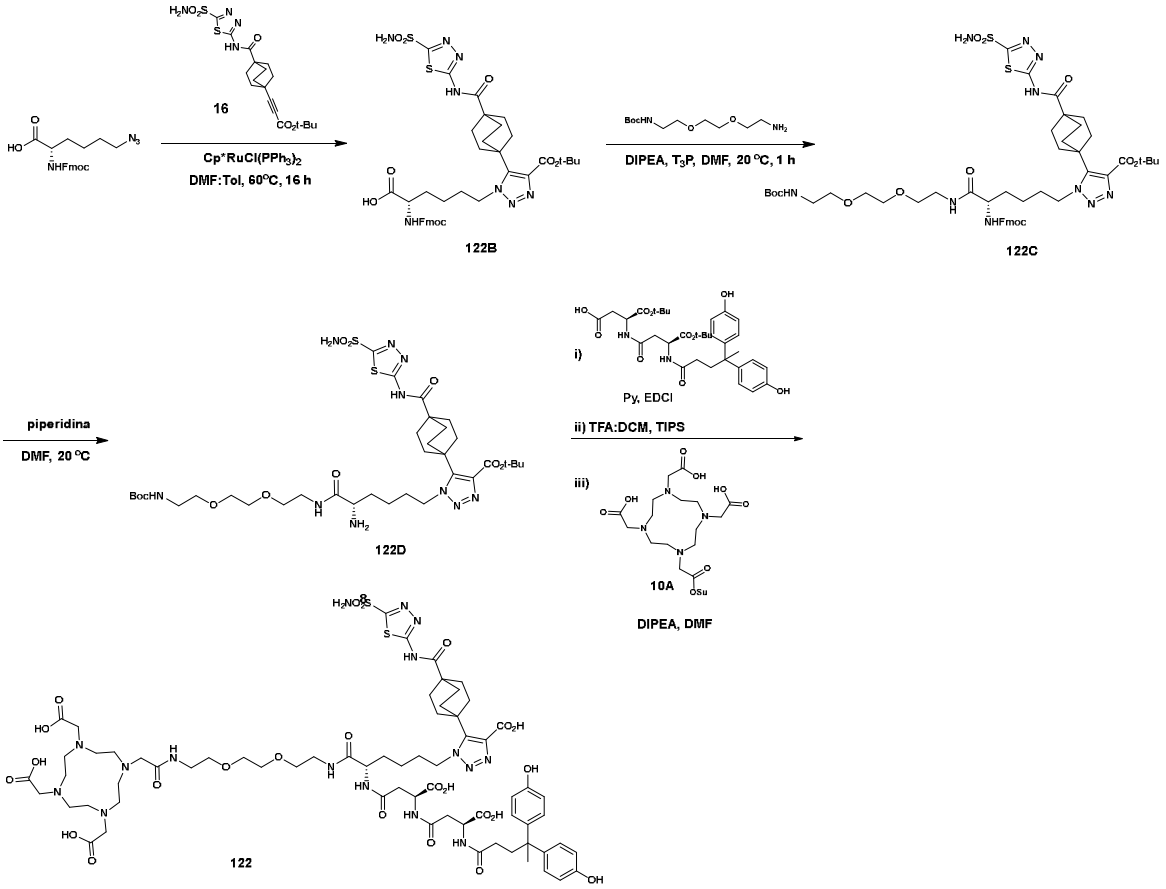
[00885] Los compuestos en la **tabla 9.17** se prepararon mediante los procedimientos representados en el esquema **D21**.

Tabla 9.17.

Compuesto	m/z
121,1	[M+H]: 1511,7

D22. Síntesis del compuesto 122

Esquema D22.



4.95 Preparación del compuesto 122B

[00886] A una mezcla del **compuesto 16** (400 mg, 908 µmol, 1 *eq.*) y *N*2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-N6-diazo-L-lisina (358 mg, 908 µmol, 1 *eq.*) en DMF (12 ml) y tolueno (3 ml) se añadieron Cp*RuCl(PPh_3)$_2$ (217 mg, 272 µmol, 0,3 *eq.*) a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (columna: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um; fase móvil: [H_2O(10mm NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 25 %-55 % B durante 8,0 min) para obtener el **compuesto 122B** (360 mg, rendimiento del 24 %) como un sólido amarillo claro; LCMS [M+H]: 835,3; RMN de ^{1}H (400 MHz,

DMSO-d6) δ 7,88 (br d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,72 (br d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,40 (br t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,32 (br t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,47 (br t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,36 - 4,15 (m, 3H), 3,93 (br d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,11 - 1,71 (m, 16H), 1,63 - 1,51 (m, 9H), 1,49 - 1,33 (m, 3H).

4.96 Preparación del compuesto 122C

[00887] T_3P (278 µl, 467 µmol, pureza del 50 %, 1,5 *eq.*) se añadió lentamente a una solución del **compuesto 122B** (260 mg, 311 µmol, 1 *eq.*), (2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo (77 mg, 311 µmol, 1 *eq.*), DIEA (108 µl, 623 µmol, 2 *eq.*) y DMF (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h, se apagó con la adición de H_2O (10 ml) a 25 °C y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH) para obtener el **compuesto 122C** bruto (400 mg) como un sólido amarillo claro; LCMS [M+H]: 1065,6; RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ 7,82 - 7,71 (m, 2H), 7,71 - 7,55 (m, 2H), 7,42 - 7,24 (m, 4H), 4,65 - 4,47 (m, 2H), 4,47 - 4,32 (m, 2H), 4,23 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,65 - 3,43 (m, 9H), 3,38 (br t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,20 (br t, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,25 - 2,08 (m, 7H), 2,06 - 1,81 (m, 11H), 1,59 (s, 9H), 1,41 (s, 9H).

4.97 Preparación del compuesto 122D

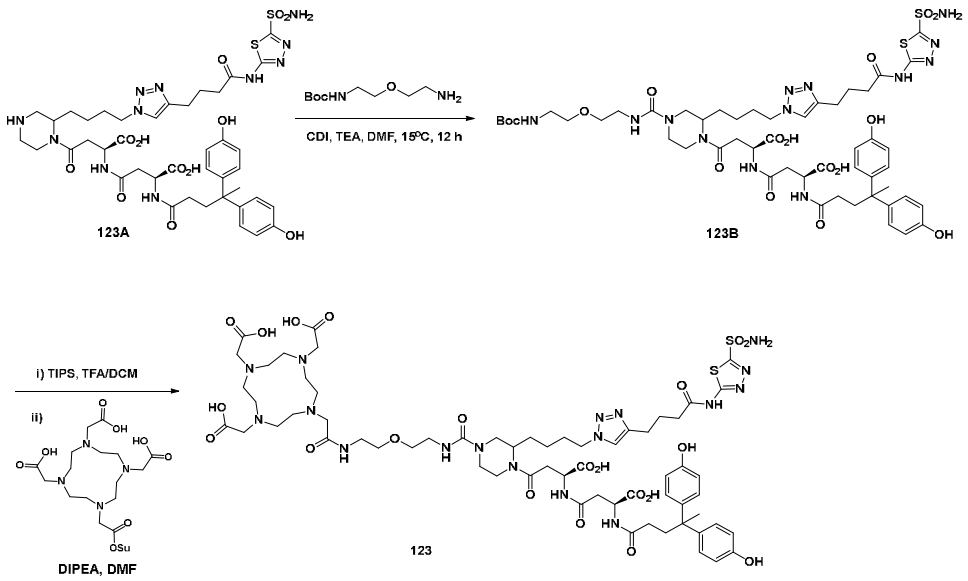
[00888] A una mezcla del **compuesto 122C** (400 mg, 375 µmol, 1 *eq.*) en DMF (5 ml) se añadió piperidina (185 µl, 1,88 mmol, 5 *eq.*) en una porción a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con MTBE (3 x 10 ml) para obtener el **compuesto 122D** bruto (360 mg) como un sólido amarillo claro; LCMS [M+H]: 843,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 4,59 (br t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,70 - 3,46 (m, 7H), 3,44 - 3,35 (m, 3H), 3,26 - 3,18 (m, 4H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 5H), 2,07 - 1,93 (m, 6H), 1,83 - 1,64 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,25 - 1,14 (m, 9H).

4.98 Preparación del compuesto 122

[00889] El **compuesto 122** se preparó a partir del **compuesto 122D** como se representó anteriormente; LCMS [M+H]: 1571,7.

D23. Síntesis del compuesto 123

Esquema D23.



4.99 Síntesis del compuesto 123B

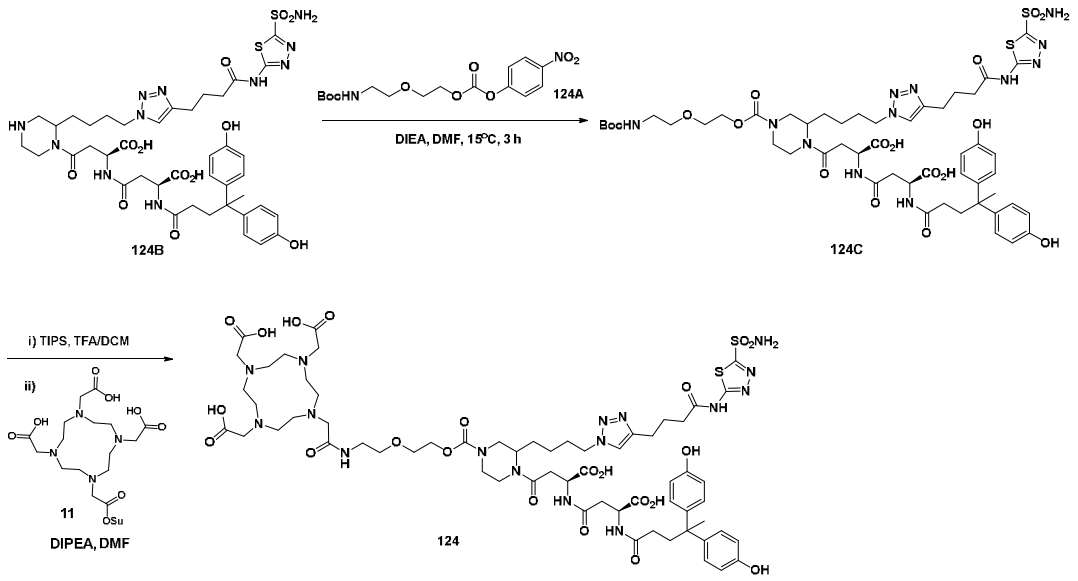
[00890] A una solución de (2-(2-aminoetoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo (60 mg, 294 µmol, 1 *eq.*) y TEA (41 µl, 294 µmol, 1 *eq.*) en DMF (1 ml) se añadió CDI (48 mg, 294 µmol, 1 *eq.*) a 15 °C, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. Una solución del **compuesto 123A** (314 mg, 294 µmol, 1 *eq.*, TFA) y TEA (41 µl, 294 µmol, 1 *eq.*) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, **EtOAc:MeOH**) para obtener el **compuesto 123B** (260 mg, rendimiento del 75 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 1186,8; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 - 8,11 (m, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,01 (s, 3H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 6,76 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 6,55 (br s, 1H), 4,50 - 4,33 (m, 2H), 4,31 - 4,10 (m, 4H), 3,94 - 3,75 (m, 3H), 3,71 - 3,57 (m, 1H), 3,17 (s, 6H), 3,05 (q, *J* = 5,4 Hz, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 4H), 2,40 (br s, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 2H), 1,97 - 1,82 (m, 4H), 1,82 - 1,66 (m, 2H), 1,47 - 1,41 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,34 - 1,21 (m, 2H).

4.100 Síntesis del compuesto 123

[00891] El **compuesto 123** se preparó a partir del **compuesto 123B** como se representó anteriormente; LCMS [M+H]: 1472,3; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,99 (br s, 2H), 9,16 (br s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,16 - 8,01 (m, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 6,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 4,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 3H), 4,18 - 4,03 (m, 4H), 3,95 - 3,77 (m, 6H), 3,71 - 3,48 (m, 5H), 3,48 - 3,32 (m, 10H), 3,29 - 3,16 (m, 6H), 3,11 (br s, 6H), 2,86 - 2,53 (m, 10H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,81 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,56 - 1,34 (m, 5H), 1,29 - 1,06 (m, 2H).

D24. Síntesis del compuesto 124

Esquema D24.



4.101 Síntesis del compuesto 124A

[00892] A una solución de (2-(2-hidroxietoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 974 µmol, 1 *eq.*) y TEA (271 µl, 1,95 mmol, 2 *eq.*) en THF (5 ml) se añadió carbonocloridato de 4-nitrofenilo (216 mg, 1,07 mmol, 1,1 *eq.*) a 15 °C, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, EtOAc:éter de petróleo) para obtener el **compuesto 124A** (190 mg, rendimiento del 53 %) como un aceite incoloro; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,32 - 8,27 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 4,93 (br s, 1H), 4,48 - 4,42 (m, 2H), 3,82 - 3,74 (m, 2H), 3,60 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,36 (q, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

4.102 Síntesis del compuesto 124C

[00893] A una solución del **compuesto 124B** (350 mg, 327 µmol, TFA) y DIEA (132 µl, 756 µmol, 2 *eq.*) en DMF (3 ml) se añadió el **compuesto 124A** (140 mg, 378 µmol, 1 *eq.*) a 15 °C, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, EtOAc:MeOH) para obtener el **compuesto 124C** (330 mg, rendimiento del 74 %) como un sólido incoloro; LCMS [M+H]: 1187,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 - 8,01 (m, 2H), 7,96 - 7,83 (m, 1H), 7,70 - 7,56 (m, 1H), 6,92 (br d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 6,63 (br d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 4,49 - 4,34 (m, 2H), 4,32 - 4,17 (m, 4H), 4,15 - 4,06 (m, 2H), 3,96 - 3,64 (m, 4H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 3,18 - 3,13 (m, 7H), 3,10 - 3,01 (m, 4H), 2,70 - 2,59 (m, 4H), 2,43 - 2,37 (m, 2H), 2,20 - 2,12 (m, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 4H), 1,47 - 1,40 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,32 - 1,21 (m, 2H).

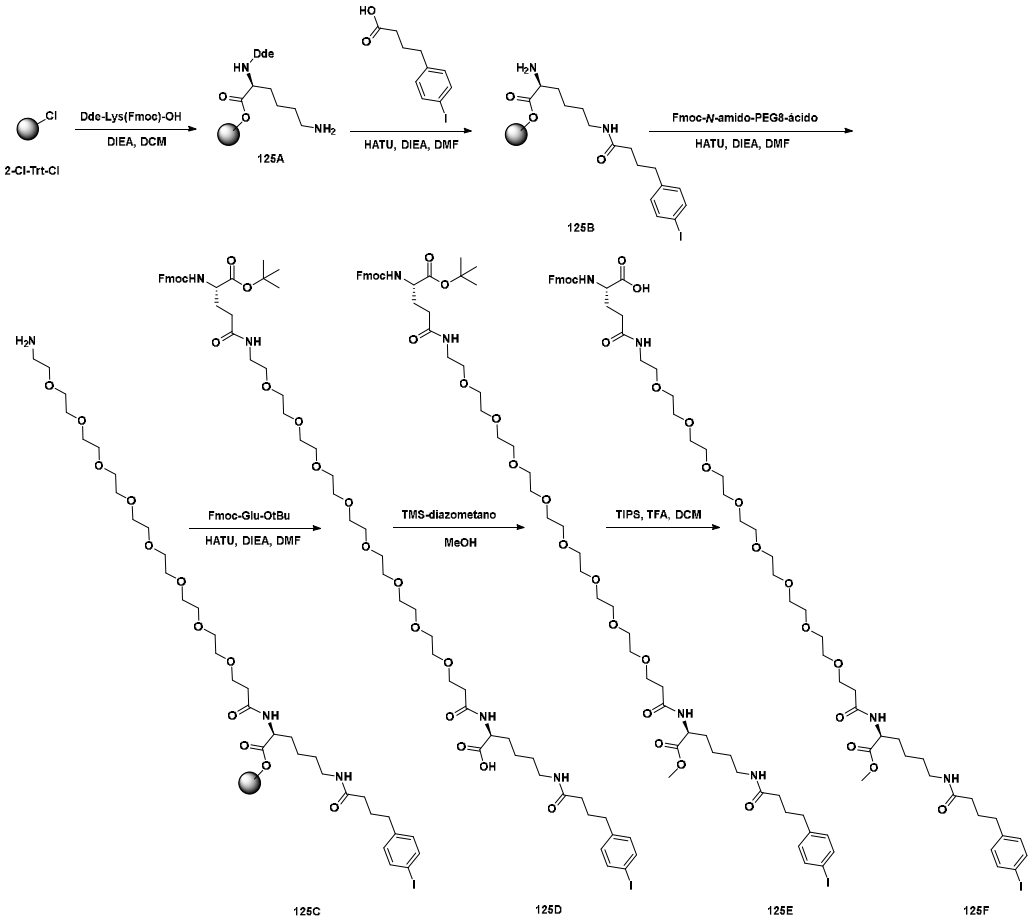
4.103 Síntesis del compuesto 124

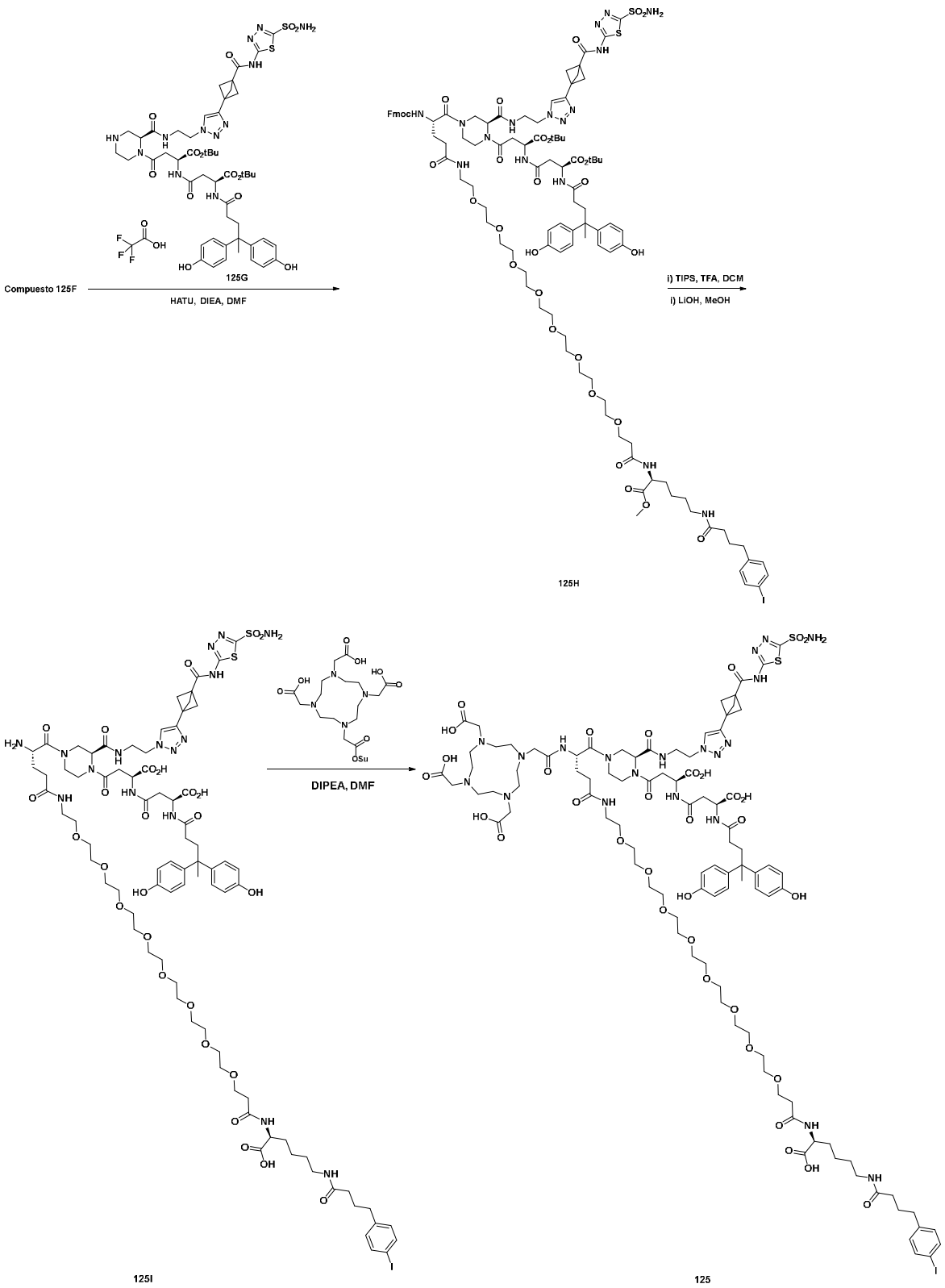
[00894] El **compuesto 124** se preparó a partir del **compuesto 124C** de los procedimientos representados anteriormente; LCMS [M+H]: 1473,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,13 - 12,91 (m, 1H), 9,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 8,50 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,19 - 8,02 (m, 1H), 7,92 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 6,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 4,57 (dd, *J* = 2,3, 3,4

Hz, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 4,16 - 4,09 (m, 2H), 3,59 (br s, 8H), 3,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 4H), 3,27 (d, *J* = 5,5 Hz, 8H), 3,15 - 2,99 (m, 10H), 2,72 - 2,56 (m, 10H), 2,36 - 2,31 (m, 2H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 1,94 (quin, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 4H), 1,45 (s, 5H), 1,21 - 1,10 (m, 2H).

D25. Síntesis del compuesto 125

Esquema D25.





4.104 Preparación del compuesto 125A

[00895] Se añadió resina 2-CL-TRT-CL (6,8 g, 1,0 mmol/g, 6,8 mmol, 1,7 *eq.*) a una mezcla de Dde-Lys(Fmoc)-OH (2,1 g, 4 mmol, 1 *eq.*), DIEA (2,8 ml, 16 mmol, 4 *eq.*), y DCM (3 ml) y se agitó durante 2 h. Se añadió MeOH (3 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se filtró y la torta de

filtración se lavó con 17:2:1 DCM:MeOH:DIEA (3 x 50 ml), DCM (3 x 80 ml) y DMF (2 x 80 ml). La mezcla de reacción se agitó con piperidina al 20 % en DMF (70 ml). La mezcla se filtró y el proceso se repitió 5 veces. La torta de filtración se lavó con DCM (3 x 70 ml) y DMF (2 x 70 ml) para obtener el **compuesto 125A**.

4.105 Preparación del compuesto 125B

[00896] Una solución de ácido 4-(4-yodofenil)butanoico (3,5 g, 12 mmol, 3 *eq.*), HATU (3,0 g, 8 mmol, 2 *eq.*), DIEA (6,3 ml, 36 mmol, 9 *eq.*) y DMF (70 ml) se añadió al **compuesto 125A** (4 mmol). La mezcla se agitó durante 62 h y la solución de reacción se eliminó mediante filtración. La torta de filtración se lavó con DMF (70 ml), DCM (3 x 70 ml) y DMF (2 x 70 ml). La mezcla de reacción se agitó con hidracina al 2 % en DMF (75 ml). La mezcla se filtró y el proceso se repitió 3 veces. La torta de filtración se lavó con DMF (70 ml), DCM (2 x 70 ml) y DMF (2 x 70 ml) para obtener el **compuesto 125B.**

4.106 Preparación del compuesto 125C

[00897] Una solución de Fmoc-*N*-amido-PEG8-ácido (5,0 g, 7,5 mmol, 1,9 *eq.*), HATU (2,9 g, 7,6 mmol, 1,9 *eq.*), DIEA (6,3 ml, 36 mmol, 9 *eq.*) y DMF (70 ml) se añadió al **compuesto 125B** (4 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y la solución de reacción se eliminó mediante filtración. La torta de filtración se lavó con DMF (70 ml), DCM (3 x 70 ml) y DMF (2 x 70 ml). La reacción se agitó con piperidina al 20 % en DMF (70 ml). La mezcla se filtró y este proceso se repitió 5 veces. La torta de filtración se lavó con DCM (2 x 70 ml) y DMF (2 x 70 ml) para obtener el **compuesto 125C.**

4.107 Preparación del compuesto 125D

[00898] Una solución de Fmoc-Glu-O*t*Bu (5,1 g, 12 mmol, 3 *eq.*), HATU (3,0 g, 8 mmol, 2 *eq.*), DIEA (6,3 ml, 36 mmol, 9 *eq.*) y DMF (70 ml) se añadió al **compuesto 125C** (4 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y la solución de reacción se eliminó mediante filtración. La torta de filtración se lavó con DMF (70 ml) y DCM (3 x 70 ml). La resina se escindió mediante agitación de 5 min con HFP al 20 % en DCM (70 ml). La mezcla se filtró y este proceso se repitió 4 veces. La torta de filtración se lavó con DCM (70 ml). El filtrado se combinó, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc:DCM y MeOH:DCM) para obtener el **compuesto 125D** (2,6 g, 52 %) como un sólido amarillo; LCMS [M+H]: 1249,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 7,73 (h, *J* = 6,7 Hz, 4H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,27 (dt, *J* = 21,6, 6,6 Hz, 3H), 4,19 – 4,09 (m, 2H), 3,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,58 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,47 (s, 26H), 3,40 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,23 – 3,13 (m, 5H), 3,00 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,36 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,17 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 1,76 (q, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,60 – 1,49 (m, 1H), 1,39 (s, 10H), 1,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H),

4.108 Preparación del compuesto 125E

[00899] Se añadió TMS-diazometano (10,5 ml, 10 % en hexano) a una solución del **compuesto 125D** (2,6 g, 2,1 mmol, 1 *eq.*) en MeOH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Luego se añadió TMS-diazometano (8,0 ml, 10 % en hexano), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5

minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH:DCM) para obtener el **compuesto 125E** (2,2 g, 85 %) como un sólido amarillo; LCMS [(M-*t*Bu)+H]: 1207,3; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 7,72 (dq, *J* = 13,9, 8,0 Hz, 4H), 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,35 – 4,09 (m, 5H), 3,88 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,62 – 3,55 (m, 5H), 3,47 (s, 27H), 3,40 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,23 – 3,16 (m, 3H), 3,00 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,37 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,17 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 1,76 (q, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,65 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,61 – 1,52 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 1,8 Hz, 11H), 1,27 (s, 2H).

4.109 Preparación del compuesto 125F

[00900] El **compuesto 125E** (2,2 g, 1,8 mmol, 1 *eq.*) se disolvió en una solución de ácido trifluoroacético (2 ml), tris(propan-2-il)silano (2 ml) y DCM (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró y luego se purificó mediante HPLC *preparativa* (40-65 % de CH_3CN en agua con 0,1 % de FA). El material se agitó con MP-carbonato en THF y MeOH durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el **compuesto 125F** (1,2 g, 56 %) como un polvo blanco; LCMS [M+H]: 1207,4; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,64 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 7,79 – 7,70 (m, 3H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,05 – 6,96 (m, 2H), 4,30 – 4,17 (m, 4H), 3,99 – 3,88 (m, 1H), 3,64 – 3,54 (m, 5H), 3,54 – 3,43 (m, 27H), 3,41 – 3,37 (m, 3H), 3,19 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,36 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,18 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,97 (s, 1H), 1,76 (q, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,69 – 1,51 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,27 (s, 2H).

4.110 Preparación del compuesto 125H

[00901] El **compuesto 125G** (56 mg, 42,6 µmol, 1 *eq.*) se añadió a una solución del **compuesto 125F** (59,6 µl, 1,4 *eq.*), HATU (21 mg, 55,4 µmol, 1,3 *eq.*), DIEA (23 µl, 132 µmol, 3,1 *eq.*) y DMF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se purificó mediante HPLC *preparativa* (40-70 % de CH3CN en agua con 0,1 % de TFA) para obtener el **compuesto 125H** (88 mg, 90 %) como espuma blanca; LCMS [M/2+H]: 1148,8.

4.111 Preparación del compuesto 125I

[00902] El **compuesto 125H** (88 mg, 38,3 µmol, 1 *eq.*) se disolvió en una solución de ácido trifluoroacético (0,4 ml), tris(propan-2-il)silano (0,4 ml) y DCM (1,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. El material bruto se diluyó con THF (1,5 ml), MeOH (0,75 ml) y una solución LiOH 2,0 M (0,2 ml), la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC *preparativa* (30-50 % de CH_3CN en agua con 0,1 % de TFA) para obtener el **compuesto 125I** (48 mg, 64 %) como polvo blanco; LCMS [M/2+H]: 974,7.

4.112 Preparación del compuesto 125

[00903] El **compuesto 125** se preparó a partir del **compuesto 125** de los procedimientos representados anteriormente; LCMS [M/2+H]: 1167,7.

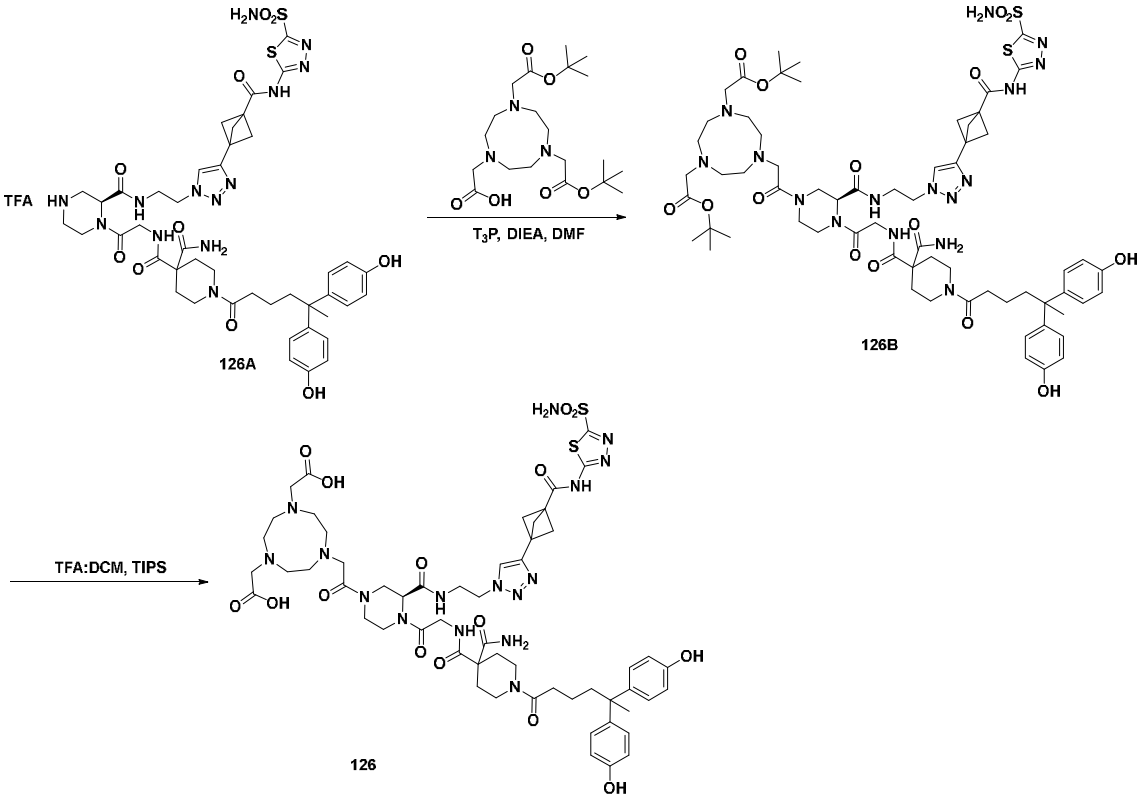
[00904] Los compuestos en la **tabla 9.18** se prepararon mediante los procedimientos representados en el esquema **D24**.

Tabla 9.18.

Compuesto	m/z
125,1	[M/2+H]: 1121,8

D26. Síntesis del compuesto 126

Esquema D26.



4.113 Preparación del compuesto 126B

[00905] Se añadió anhídrido propilfosfónico (50 % en DMF, 270 µl, 906 µmol, 2 *eq.*) a una solución del **compuesto 126A** (500 mg, 453 µmol, 1,0 *eq.*), ácido 2-(4,7-bis(2-*(terc*-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-il)acético (245 mg, 589 µmol, 1,3 *eq.*), DIEA (316 µl, 1,81 mmol, 4 *eq.*) y DMF (2,5 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se purificó directamente mediante HPLC *preparativa* (30-50 % de CH_3CN en agua con 0,1 % de TFA) para obtener el **compuesto 126B** (472 mg, 75 %) como una espuma blanca; LCMS [M/2+H]: 694,5; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,23 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,37 (s, 3H), 8,06 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,00 – 7,79 (m, 2H), 7,48 – 7,26 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 4,96-4,71 (m, 1H), 4,50 – 3,69 (m, 9H), 3,69 – 3,36 (m, 9H), 3,25 (d, *J* = 12,2 Hz, 10H), 2,97 – 2,64 (m, 7H), 2,44 (d, *J* = 4,6 Hz, 6H), 2,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,05 – 1,76 (m, 6H), 1,54 – 1,30 (m, 20H), 1,27 – 1,18 (m, 2H).

4.114 Preparación del compuesto 126

[00906] El **compuesto 126B** (468 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético (0,9 ml), tris(propan-2-il)silano (0,9 ml), y se añadió DCM (2,7 ml) y se agitó a 40 °C durante 4 h. La mezcla se concentró, se basificó con una solución de NH_4OH y se purificó con HPLC *preparativa* (10-45 % de CH_3CN en agua con 0,5 % de AcOH) para obtener el **compuesto 126** (231 mg, 54 %); LCMS [M/2+H]: 638,4; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 11,95 (s, 1H), 9,22 (s, 2H), 8,42 – 8,09 (m, 3H), 8,03 – 7,83 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 4,62 (m, 1H), 4,47 – 4,12 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,19 (s, 3H), 3,05 (s, 4H), 2,91 (m, 9H), 2,42 (m, 8H), 2,24 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,23 (m, 2H).

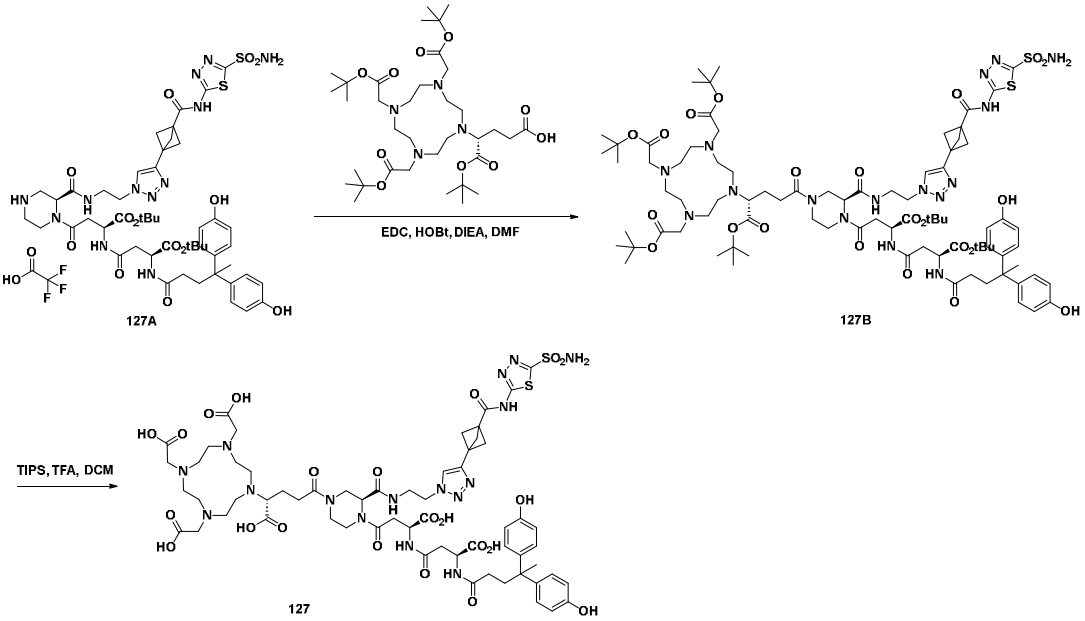
[00907] Los compuestos en la **tabla 9.19** se prepararon mediante los procedimientos representados en el esquema **D25**.

Tabla 9.19.

Compuesto	m/z
126,1	[M/2+H]: 638,3
126,2	[M/2+H]: 579,2
126,3	[M/2+H]: 646,8
126,4	[M/2+H]: 640,8
126,5	[M/2+H]: 574,8

D27. Síntesis del compuesto 127

Esquema D27.



4.115 Preparación del compuesto 127B

[00908] Se añadió el **compuesto 127A** (75 mg, 61,4 µmol, 1 *eq.*) a una solución de ácido (*R*)-5-(*terc*-butoxi)-5-oxo-4-(4,7,10-tris(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)pentanoico (60 mg, 85,6 µmol, 1,4 *eq.*), EDCI (30 mg, 156 µmol, 2,6 *eq.*), HOBt (15 mg, 111 µmol, 1,8 *eq.*), DIEA (70 µl, 402 µmol, 6,5 *eq.*), y DMF (1,0 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 2 h

y se purificó mediante HPLC *preparativa* (20-75 % de CH_3CN en agua con 0,1 % de TFA) para obtener el **compuesto 127B** (58 mg, 53 %) como una espuma blanca; LCMS [M/2+H]: 895,9.

4.116 Preparación del compuesto 127

[00909] El **compuesto 127B** (58 mg, 32 µmol, 1 *eq*.) se disolvió en una solución de ácido trifluoroacético (0,4 ml), tris(propan-2-il)silano (0,4 ml) y DCM (1,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC *preparativa* (10-30 % de CH_3CN en agua con 0,1 % de TFA) para obtener el **compuesto 127** (7,0 mg, 14 %); LCMS [M/2+H]: 727,4.

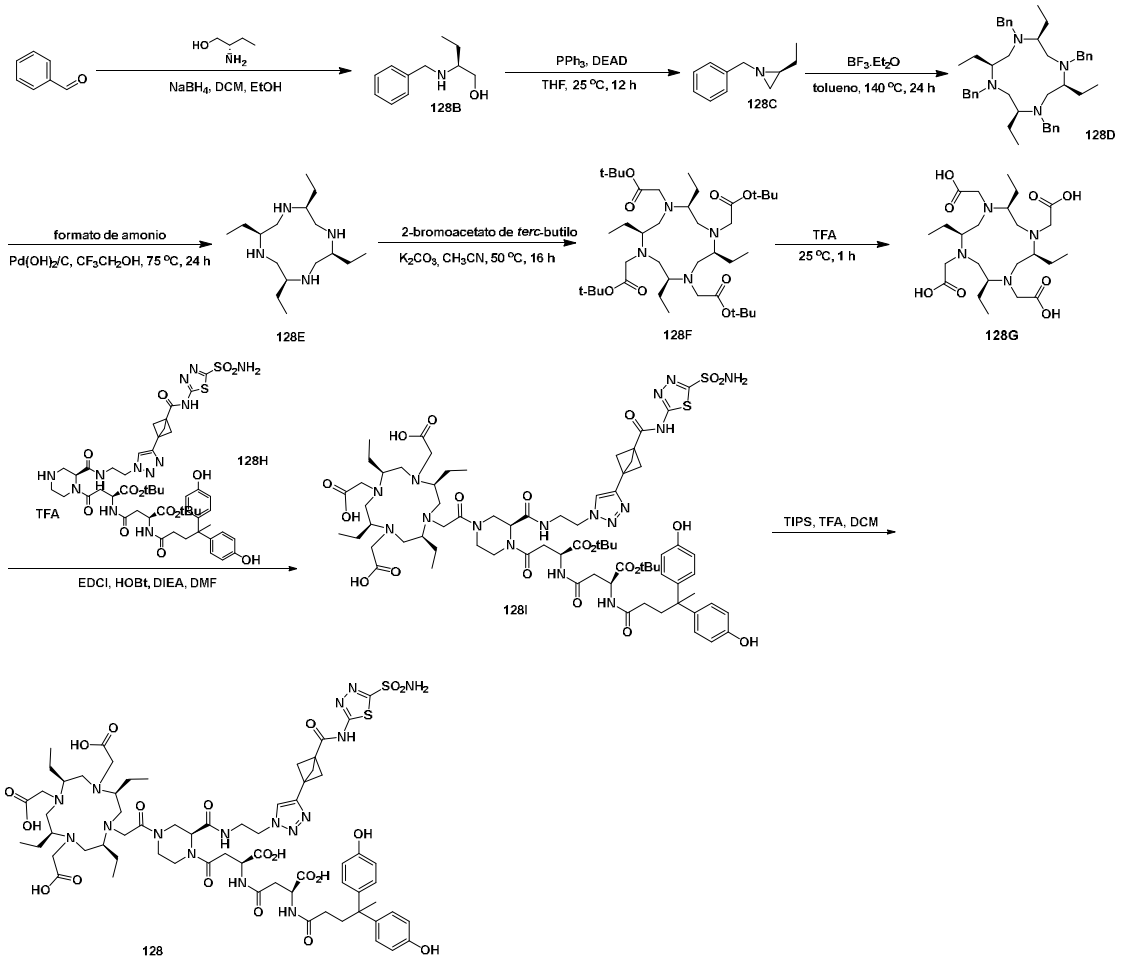
[00910] Los compuestos en la **tabla 9.20** se prepararon mediante los procedimientos representados en el esquema **D26**.

Tabla 9.20.

Compuesto	m/z
127,1	[M/2+H]: 724,8
127,2	[M/2+H]: 724,8
127,3	[M/2+H]: 674,3
127,4	[M/2+H]: 732,0
127,5	[M/2+H]: 730,1
127,6	[M/2+H]: 751,2
127,7	[M/2+H]: 744,1
127,8	[M/2+H]: 743,0
127,9	[M/2+H]: 717,0

D28. Síntesis del compuesto 128

Esquema D28.



4.117 Preparación del compuesto 128B

[00911] A una solución de (2*S*)-2-aminobutano-1-ol (89,4 ml, 942 mmol, 1 *eq.*) en DCM (1000 ml) se añadió benzaldehído (95 ml, 942 mmol, 1 *eq.*) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se añadió Na_2SO_4 a la mezcla, la reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (1600 ml), $NABH_4$ (40,8 g, 1,08 mol, 1,14 *eq.*), se añadió en porciones a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se añadió a una solución acuosa saturada de NH_4Cl (1000 ml) a 0 °C, el residuo se agitó a 0 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. La mezcla se basificó con NaOH 1N hasta pH = 9, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 1000ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2000 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se suspendió en EtOAc (500 ml), se agitó a 20 °C durante 20 min, se filtró, se lavó con EtOAc (2 x 300 ml) y se secó a presión reducida para obtener el **compuesto 128B** (125 g, rendimiento del 68 %) como un sólido blanco; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 - 7,32 (m, 4H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 2H), 3,67 (dd, *J*=4,0, 10,6 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J*=6,4, 10,8 Hz, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,39 - 1,83 (m, 2H), 1,66 - 1,35 (m, 2H), 0,94 (t, *J*=7,6 Hz, 3H).

4.118 Preparación del compuesto 128C

[00912] A una solución del **compuesto 128B** (60 g, 335 mmol, 1 *eq.*) en THF (600 ml) se añadió PPH_3 (123 g, 469 mmol, 1,4 *eq.*) y DEAD (85,2 ml, 469 mmol, 1,4 *eq.*) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C

durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (1000 ml), el residuo se ajustó hasta pH=3 con 1 M de HCl a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml), el pH de la fase acuosa se ajustó hasta pH=8 añadiendo agua de amoníaco a 0 °C y se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener el **compuesto 128C** (53 g, rendimiento del 98 %) como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 7,27 (s, 4H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 3,50 - 3,18 (m, 2H), 1, 55 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 1,40 - 1,28 (m, 4H), 0,81 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

4.119 Preparación del compuesto 128D

[00913] A una solución del **compuesto 128C** (30 g, 186 mmol, 1 *eq.*) en tolueno (420 ml) se añadió $BF_3.Et_2O$ (155 µl, 3,72 mmol, 0,02 *eq.*), y la mezcla se agitó bajo reflujo a 140 °C durante 24 h. La reacción se enfrió, se añadió bicarbonato de sodio saturado (300 ml), la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante recristalización en EtOAc (300 ml). El sólido se lavó con agua (300 ml) para obtener el **compuesto 128D**bruto (8,1 g) como un aceite incoloro.

4.120 Preparación del compuesto 128E

[00914] A una solución del **compuesto 128D** (8,0 g, 12,4 mmol, 1 *eq.*) en CF_3CH_2OH (240 ml) se añadió $Pd(OH)_2/C$ (5,0 g, pureza del 20 %) y formiato de amonio (10,2 g, 161 mmol, 13 *eq.*). La reacción se calentó a 75 °C durante 24 h bajo una atmósfera de nitrógeno, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 128E** bruto (4,3 g) como un aceite incoloro; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,75 (dd, *J*=2,0, 13,0 Hz, 4H), 2,47 - 2,30 (m, 8H), 1,64 - 1,49 (m, 4H), 1,25 - 1,14 (m, 4H), 0,87 (t, *J*=7,6 Hz, 12H).

4.121 Preparación del compuesto 128F

A una solución del **compuesto 128E** (8,5 g, 29,9 mmol, 1 *eq.*) en CH_3CN (85 ml) se añadió K_2CO_3 (28,9 g, 209 mmol, 7 *eq.*) y 2-bromoacetato de *terc*-butilo (26,5 ml, 179 mmol, 6 *eq.*) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el filtrado se concentró, el residuo se disolvió en 2 M de HCl (600 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó hasta pH=8 mediante la adición de agua de amoníaco y la capa acuosa extraída con diclorometano (2 x 300 ml) para obtener el **compuesto 128F** (9,72 g, rendimiento del 44 %) como un sólido amarillo; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,28 - 3,17 (m, 4H), 3,04 - 2,74 (m, 10H), 2,71 - 2,55 (m, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 5H), 1,43 - 1,39 (m, 36H), 1,35 - 1,25 (m, 3H), 0,96 - 0,84 (m, 16H).

4.122 Preparación del compuesto 128G

[00915] A una solución del **compuesto 128F** (14 g, 18,9 mmol) se añadió TFA (700 ml) a 25 °C, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h bajo una atmósfera de nitrógeno y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (columna: Phenomenex C18 250*70mm 10u; fase móvil: [agua(TFA)-ACN]; B %: 0 %-30 %, 20 min) para obtener la sal de TFA del **compuesto 128G** (6,19 g, rendimiento del 34 %, 4 TFA)**;** RMN de ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 4,11 (br d, *J* = 15,0 Hz, 3H), 3,84 (br d, *J* = 15,6 Hz, 4H), 3,70 - 3,31 (m, 5H), 3,18 (br d, *J* = 17,6 Hz, 5H), 2,91 (br d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 1H), 1,95 (br dd, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,9 - 1,19 (m, 4H), 1,13 - 0,82 (m, 12H); y el

compuesto 128G (1,61g, 3,12 mmol, rendimiento del 17 %) como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 4,04 (br s, 3H), 3,85 (br d, *J* = 18,2 Hz, 4H), 3,70 - 3,32 (m, 5H), 3,18 (br d, *J* = 17,6 Hz, 5H), 2,90 (br d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 1,95 (br d, *J* = 5,6 Hz, 4H), 1,42 (br s, 4H), 1,11 - 0,85 (m, 12H).

4.123 Preparación del compuesto 128I

[00916] El **compuesto 128H** (75 mg, 61,4 µmol, 1 *eq.*) se añadió a una solución del **compuesto 128G** (35 mg, 67,7 µmol, 1,1 *eq.*), EDCI (30 mg, 156 µmol, 2,6 *eq.*), HOBt (15 mg, 98 µmol, 1,6 *eq.*), DIEA (70 µl, 402 µmol, 6,5 *eq.*), y DMF (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 1 h y luego se purificó mediante HPLC *preparativa* (30-50 % de CH3CN en agua con 0,1 % de TFA) para obtener el **compuesto 128I** (13 mg, 13 %) como un sólido blanco; LCMS [M/2+H]: 803,5.

4.124 Preparación del compuesto 128

[00917] El **compuesto 128I** (13 mg, 8 µmol, 1 *eq.*) se disolvió en una solución de ácido trifluoroacético (0,2 ml), tris(propan-2-il)silano (0,2 ml) y DCM (0,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC *preparativa* (20-40 % de CH_3CN en agua con 0,1 % de TFA) para obtener el **compuesto 128** (7 mg, 54 %); LCMS [M/2+H]: 747,4.

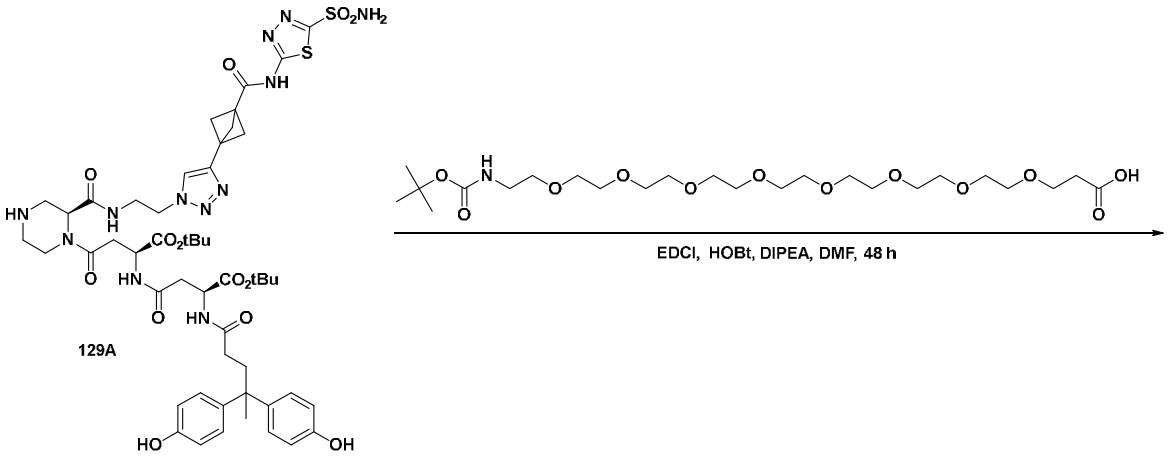
[00918] Los compuestos en la **tabla 9.21** se prepararon mediante los procedimientos representados en el esquema **D27**.

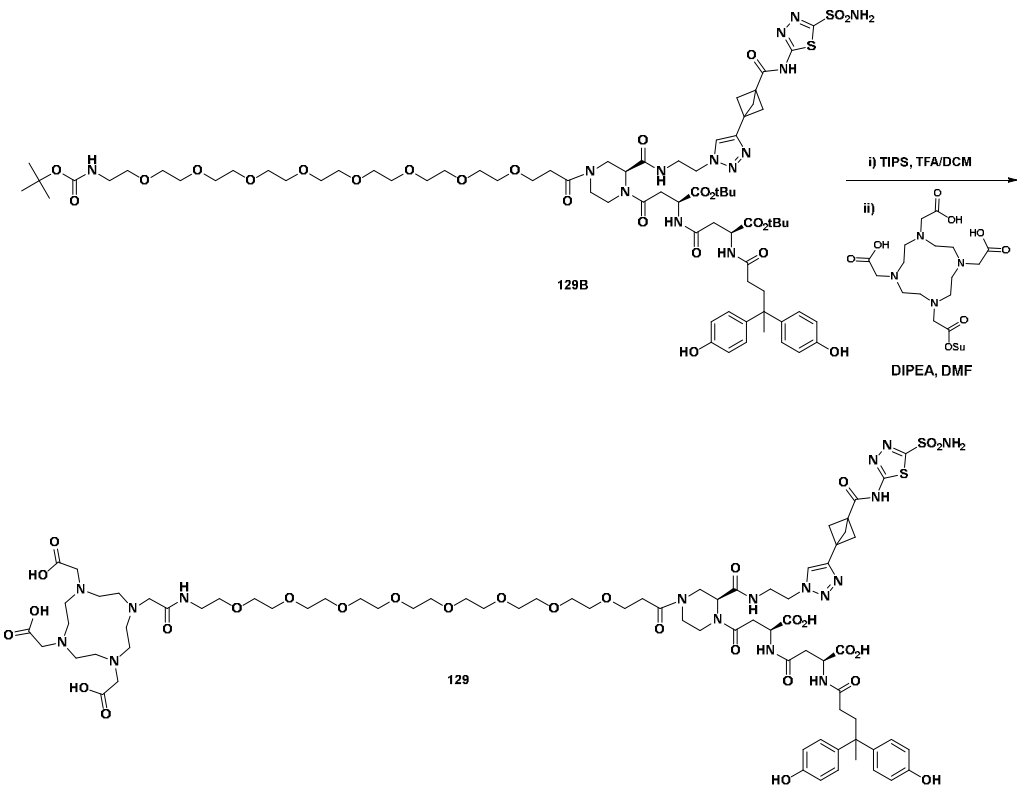
Tabla 9.21.

Compuesto	m/z
128,1	[M/2+H]: 745,0

D29. Síntesis del compuesto 129

Esquema D29.





4.125 Preparación del compuesto 129B

[00919] Se añadió 3-{[(Etilimino)metilideno]amino}-*N*,*N*-dimetilpropan-1-amina (32,6 mg, 170 µmol, 2,3 *eq.*) al ácido 1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-27-oico (44 mg, 81,2 µmol, 1,1 *eq.*) en DMF (1,5 ml, 19,4 mmol). Se añadieron 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (14 mg, 103 µmol, 1,4 *eq.*) y etil*bis*(propan-2-il)amina (0,39 ml, 222 µmol, 3 *eq.*) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió el compuesto **129A** (82 mg, 73,9 µmol, 1 *eq.*), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y se purificó directamente mediante HPLC *preparativa* (C18, Luna 30x150mm, 30-70 % de CH_3CN/H_2O+ 0,1 % de Ácido fórmico) para obtener el **compuesto 129B** como una espuma blanca (26 mg, rendimiento del 22 %); LCMS([M-Boc]-[*t*Bu])/2+H):738,0.

4.126 *Preparación del compuesto 129*

[00920] El **compuesto 129** se preparó a partir del **compuesto 129B** como se representó anteriormente; LCMS [M/2+H]: 902,8.

[00921] Los compuestos en la **tabla 9.22** se prepararon mediante los procedimientos representados en el esquema **D28**.

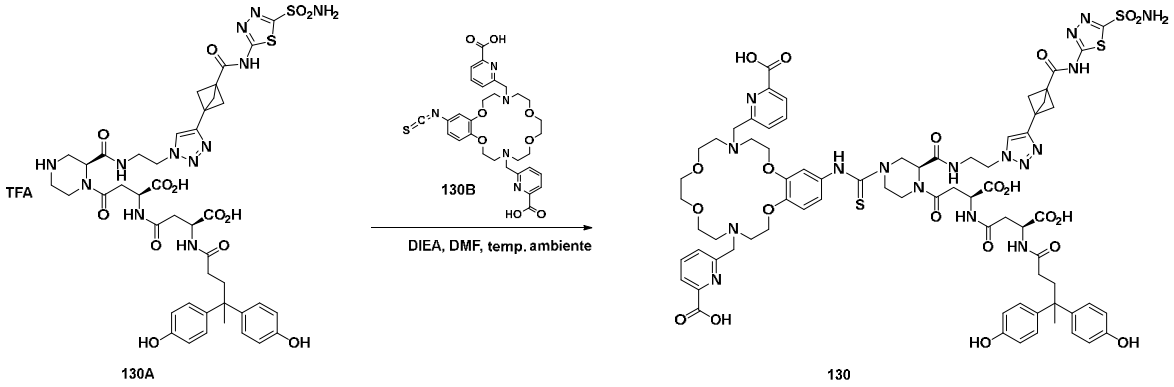
Tabla 9.22.

Compuesto	m/z
129,1	[M/2+H]: 900,5
129,2	[M/2+H]: 768,5
129,3	[M/2+H]: 751,5
129,4	[M/2+H]: 768,6
129,5	[M/2+H]: 907,7
129,6	[M/2+H]: 772,1

Compuesto	m/z
129,7	[M/2+H]: 765,1

D30. Síntesis del compuesto 130

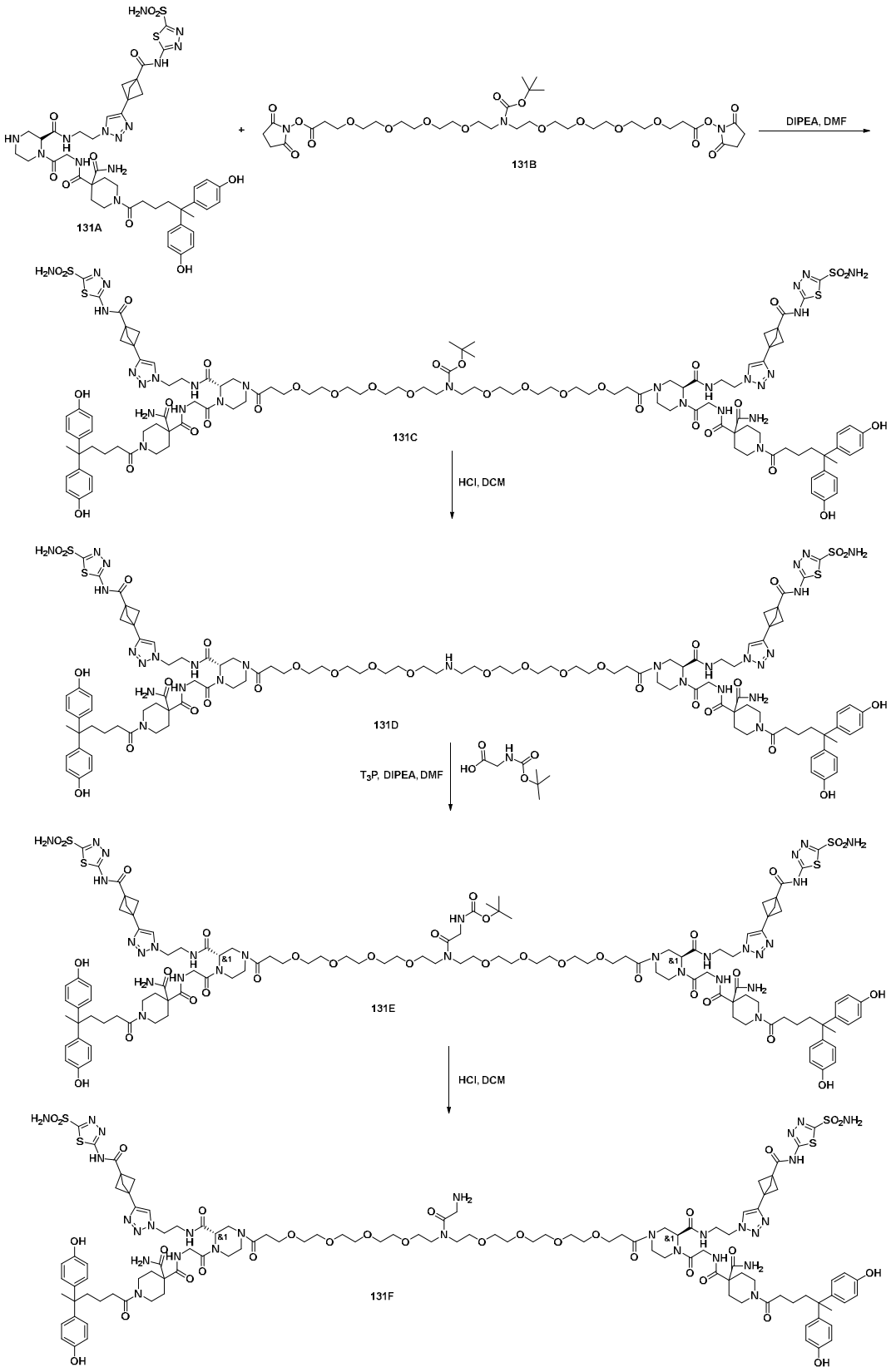
Esquema D30.

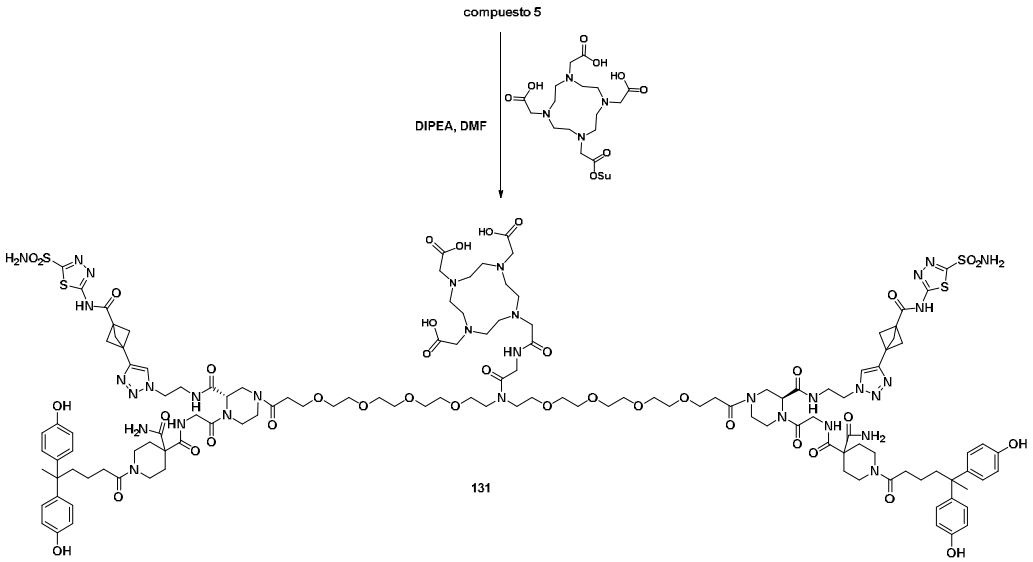


[00922] El **compuesto 130A** (30 mg, 27 µmol) y el **compuesto 130B** (35 mg, 54 µmol) se disolvieron en DMF (450 µl) y DIEA (75 µl) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se purificó directamente mediante HPLC *preparativa* (gradiente de 10-40 % de ACN/H_2O, modificador de TFA) para obtener el **compuesto 130** (17,5 mg, rendimiento del 40 %); LCMS [M/2+H]: 816,2.

D31. Síntesis del compuesto 131

Esquema D31.


131A
131B
DIPEA, DMF
131C
HCl, DCM
131D
T3P, DIPEA, DMF
131E
HCl, DCM
131F



4.128 Preparación del compuesto 131C

[00923] A una solución de *bis*{2-[2-(2-{2-[3-(2,5-dioxo-1-pirrolidiniloxi)-3-oxopropoxi]etoxi}etoxi) etoxi]etil}amino-terc-butilformilato (38 mg, 47 µmol, 1*eq.*) en DMF (1,5 ml) se añadió el **compuesto 131A** (182 mg, 165 µmol, 3,5 *eq.*) seguido de etil*bis*(propan-2-il)amina (369 µl, 2,1 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se purificó directamente mediante HPLC *preparativa* (C18, Luna 30x150mm, 30-70 % de CH_3CN/H_2O+ 0,1 % de ácido trifluoroacético) para obtener el **compuesto 131C** como un sólido blanco (38 mg, rendimiento del 32 %); LCMS [M-Boc/2+H]: 1229,2.

4.129 Preparación del compuesto 131D

[00924] Se añadió 4 N de HCl en dioxano (20 µl, 14,9 µmol, 5 *eq.*) a una solución del **compuesto 131C** (38 mg, 14,9 µmol) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 131D** bruto (33 mg) como un sólido blanco; LCMS [M/2+H]: 1229,2.

4.130 Preparación del compuesto 131E

[00925] El **compuesto 131D** (33 mg, 9,0 µmol) se disolvió en DMF (1,5 ml), se añadieron gota a gota ácido (*terc*-butoxicarbonilamino)acético (2,8 mg, 15,9 µmol, 1,2 *eq.*) seguido de *N*-etil*bis*(isopropil)amina (7,0 µl, 40 µmol, 3 *eq.*) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2λ^5,4λ^5,6λ^5-trioxatrifosfinano-2,4,6-triona (10 µl, 33 µmol, 2,5 *eq.*). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se purificó directamente mediante HPLC *preparativa* (C18, Luna 30x150mm, 25-60 % de CH_3CN/H_2O+ 0,1 % de TFA) para obtener el **compuesto 131E** como un sólido blanco (25 mg, rendimiento del 72 %); LCMS[M-Boc/3+H]: 838,9.

4.131 Preparación del compuesto 131F

[00926] Se añadió 4 N de HCl en dioxano (12 µl, 48 µmol, 5 *eq.*) a una solución del **compuesto 131E** (25 mg, 10 µmol) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 131F** bruto como un sólido blanco (10 mg); LCMS [M/2+H]: 838,7.

4.132 Preparación del compuesto 131

[00927] El **compuesto 131** se preparó a partir del **compuesto 131F** utilizando los procedimientos representados anteriormente. LCMS [M/3+H]: 967,8.

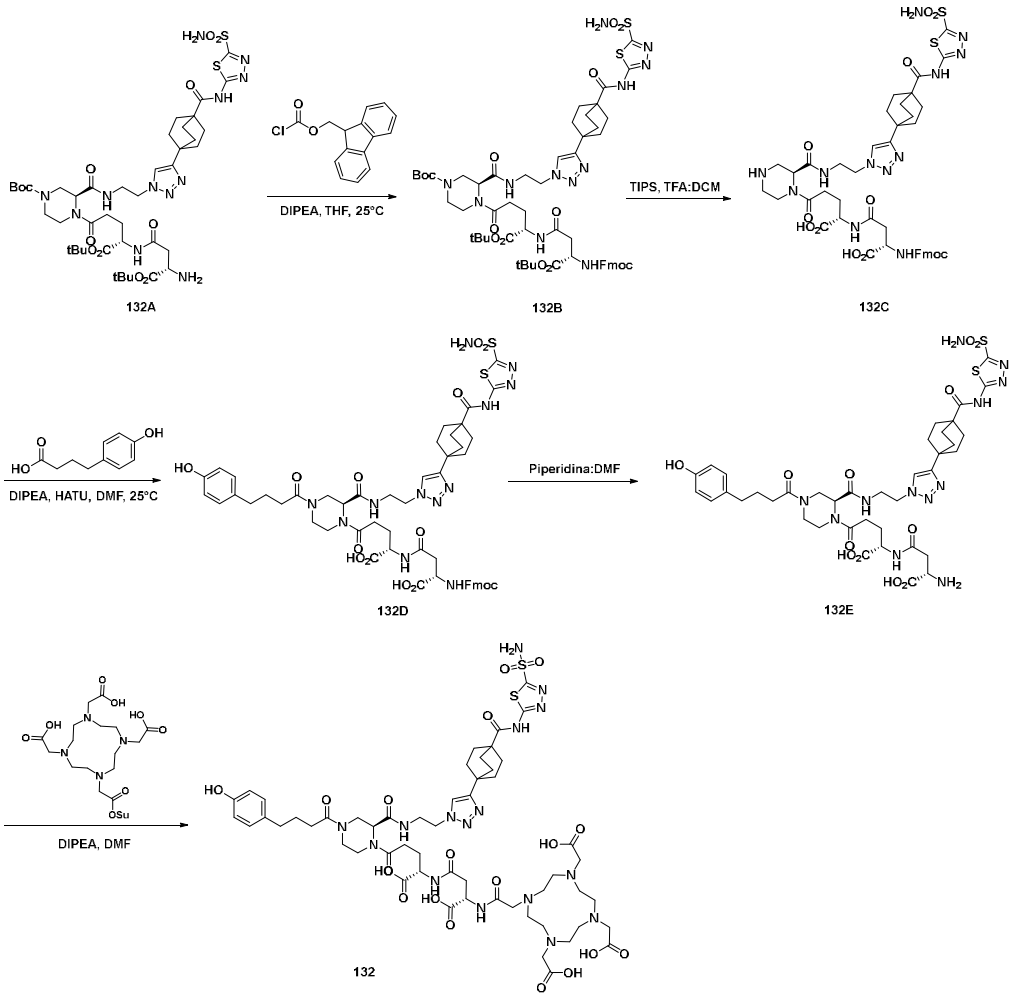
[00928] Los compuestos en la **tabla 9.23** se prepararon mediante los procedimientos representados en el esquema **D29**.

Tabla 9.23.

Compuesto	m/z
131,1	[M/3+H]: 952,2
131,2	[M/3+H]: 970,3
131,3	[M+H]/3: 978,3
131,4	[M/3+H]: 839,2
131,5	[M/3+H]: 792,1
131,6	[M/3+H]: 977,6
131,7	[M/3+H]: 977,2

D32. Síntesis del compuesto 132

Esquema D32.



4.135 Preparación del compuesto 132B

[00929] Se añadieron carbonocloridato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (27 mg, 112 µmol, 1,1 *eq.*) y DIPEA (37 µl, 212 µmol, 2,1 *eq.*) a una solución agitada del **compuesto 132A** (100 mg, 0,1 mmol, 1 *eq.*) en THF (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, para obtener el **compuesto 132B** bruto (122 mg) que se utilizó directamente en la siguiente reacción; [M+H]: 1217,4.

4.136 Preparación del compuesto 132C

[00930] Se añadieron tris(isopropil)silano (0,8 ml) y TFA (0,8 ml) a una solución agitada del **compuesto 132B** (122 mg, 0,1 mmol, 1 *eq.*) en DCM (0,6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y se concentró a presión reducida. La reacción se purificó mediante HPLC *preparativa* (columna Luna C18 30x150mm, 25-50 % de ACN/H2O +0,1 % de TFA) para obtener el **compuesto 132C** (69 mg) como un polvo blanco; [M+H]: 1005,4.

4.137 Preparación del compuesto 132D

[00931] Se añadieron HATU (20mg, 52,5 µmol, 1,2 *eq.*) y DIPEA (23 µl, 131 µmol, 3 *eq.*) a una solución agitada de ácido 4-(4-hidroxifenil)butanoico (8 mg, 44 µmol, 1 *eq.*) en DMF (1,2 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió el **compuesto 132C** (44 mg, 43 µmol, 1 *eq.*) y la reacción bruta se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se apagó con 1 N de HCl (10 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 8 ml), los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener el **compuesto 132D** (38 mg, rendimiento del 74 %); [M+H]: 1168,3.

4.138 Preparación del compuesto 132E

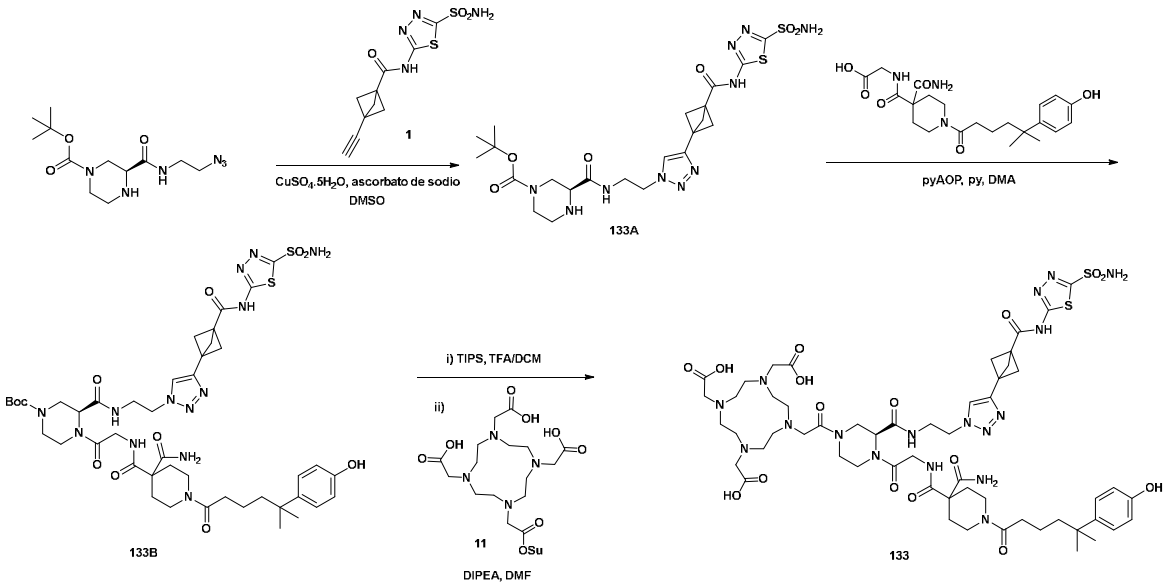
[00932] Se añadió piperidina (5,0 µl, 48,8 µmol, *1,5 eq.*) a una solución agitada del **compuesto 132D** (38 mg, 32,6 µmol, *1 eq.*) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se purificó directamente mediante HPLC *preparativa* (columna Luna C18 30x150mm, 0-50 % de ACN/H_2O + 0,1 % de TFA) para obtener el **compuesto 132E** (20 mg, rendimiento del 65 %); [M+H]: 946,3.

4.139 Preparación del compuesto 132

[00933] El **compuesto 132** se preparó a partir del **compuesto 132E** utilizando los procedimientos representados anteriormente; LCMS [M/2+H]: 666,2.

D33. Síntesis del compuesto 133

Esquema D33.



4.140 Preparación del compuesto 133A

[00934] A una solución de (*S*)-3-((2-azidoetil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (85,0 g, 279 mmol) y el **compuesto 1** (68,3 g, 228 mmol) en DMSO (845 ml) se añadió $CUSO_4.5H_2O$ (3,49 g, 13,9 mmol) y ascorbato de sodio (55,4 g, 279 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de H_2O (700 ml) a 25 °C y se extrajo con DCM (5 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se añadió gota a gota a H_2O (3000 ml) a 5 °C y el sólido verde se recolectó mediante filtración. El producto bruto se trituró con MeOH (750 ml) a 25 °C durante 12 h para obtener el **compuesto 133A** (132 g) como un sólido blanquecino; LCMS $[M+H]^+$ = 597,3; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (s, 1H), 4,56 (m, 2H), 3,77 - 3,75 (m, 1H), 3,70 - 3,67 (m, 1H), 2,96 - 2,93 (m, 3H), 2,67 - 2,65 (m, 1H), 2,52 (s, 6H), 1,46 (s, 9H).

4.141 Preparación del compuesto 133B

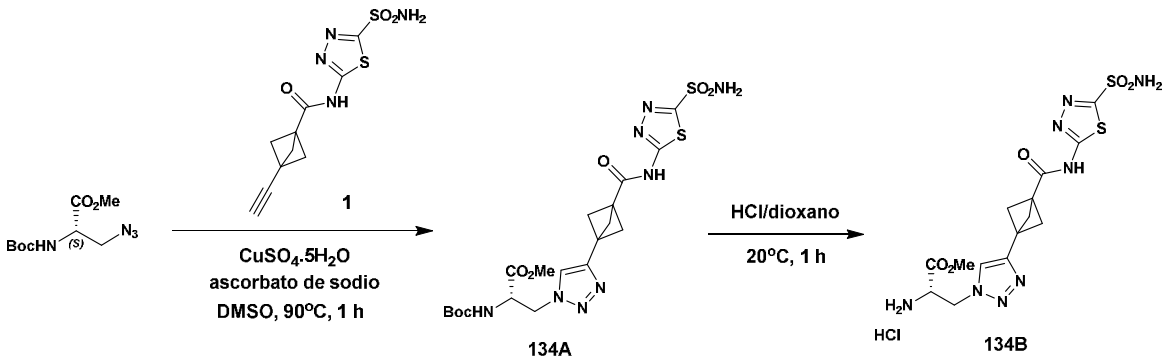
[00935] A una solución agitada de (4-carbamoil-1-(5-(4-hidroxifenil)-5-metilhexanoil)piperidina-4-carbonil)glicina (141 mg, 0,33 mmol) en DMA anhidra (1,5 ml), se añadió PyAOP (282 mg, 0,54 mmol) seguido de piridina (0,70 ml, 8,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 40 °C. El **compuesto 133A** (130 mg, 0,22 mmol) se añadió lentamente a la solución en porciones durante 5 min. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se purificó directamente mediante HPLC *preparativa* para obtener el **compuesto 133B** como un sólido blanco (180 mg, rendimiento del 82 %); $[M+H]^+$ = 1012,5.

4.142 Preparación del compuesto 133

[00936] El **compuesto 133** se preparó a partir del **compuesto 133B** como se representó anteriormente; LCMS [M/2+H]: 650,0.

D34. Síntesis del compuesto 134

Esquema D34.



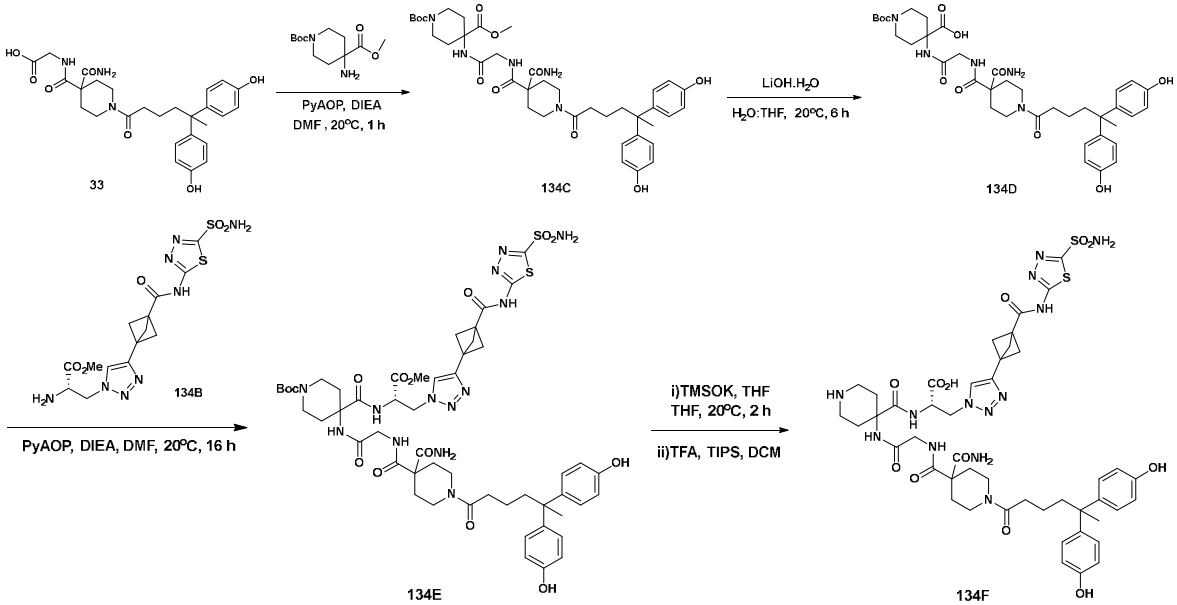
Preparación del compuesto 134A

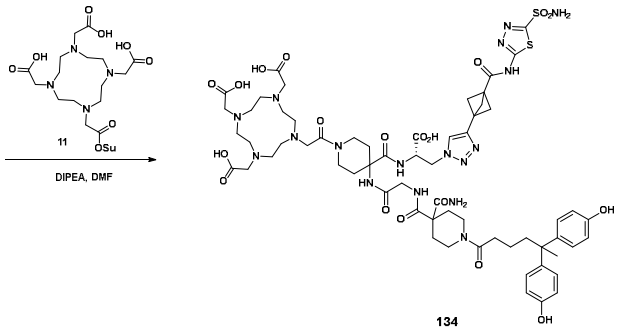
[00937] A una solución de (*S*)-3-azido-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (200 mg, 819 µmol) y el **compuesto 1** (244 mg, 819 µmol) en DMSO (2 ml) se añadió $CUSO_4.5H_2O$ (41 mg, 164 µmol) y ascorbato de sodio (324 mg, 1,64 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. El producto bruto se trituró con H_2O (8 ml) y NH_4CL (2 ml) a 20 °C durante 10 min, la torta de filtración se lavó con H_2O (10 ml) y la torta de filtración se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 134A** bruto (450 mg) como un sólido blanco; LCMS $[M+H]^+$ = 543,2; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 - 8,05 (m, 2H), 8,02 - 7,87 (m, 1H), 7,43 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,78 - 4,65 (m, 1H), 4,61 - 4,48 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,42 (br s, 6H), 1,33 (s, 9H).

Preparación del compuesto 134B.

[00938] Se agitó una solución del **compuesto 134A** (400 mg, 737 µmol) en 4 M de HCl en dioxano (4 ml) a 20 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 134B** bruto (500 mg, 3HCl) como un sólido blanco; LCMS: $[M-1]^-$ = 441,0; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (br s, 1H), 8,92 (br s, 2H), 8,36 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 4,95 - 4,82 (m, 2H), 4,69 (br s, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 3H), 2,45 (s, 6H).

Esquema D35.





Preparación del compuesto 134C

[00939] A una solución de 1-(*terc*-butil)-4-metil 4-aminopiperidina-1,4-dicarboxilato (353 mg, 1,37 mmol) y el **compuesto 33** (700 mg, 1,37 mmol) en DMF (10 ml) se añadió PyAOP (785 mg, 1,51 mmol) y DIEA (715 µl, 4,11 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h, se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH:DCM) para obtener el **compuesto 134C** bruto (825 mg) como un sólido blanco: LCMS $[M+H]^+$ = 752,3.

Preparación del compuesto 134D

[00940] A una solución del **compuesto 134C** (700 mg, 931 µmol) en THF (3,5 ml) y H_2O (3,5 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (117 mg, 2,79 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 6 h y los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH=4, el sólido se separó y concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 134D** (680 mg, rendimiento del 99 %) como un sólido blanco: LCMS $[M+H]^+$ = 738,6.

Preparación del compuesto 134E

[00941] A una solución del **compuesto 134D** (484 mg, 655 µmol) y el **compuesto 134B** (580 mg, 1,31 mmol) en DMF (4,8 ml) se añadió PyAOP (376 mg, 721 µmol) y DIEA (342 µl, 1,97 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 134E** bruto (761 mg) como un aceite amarillo: LCMS $[M+H]^+$ = 1162,7.

Preparación del compuesto 134F

[00942] A una solución del **compuesto 134E** (740 mg, 637 µmol) en THF (8 ml) se añadió TMSOK (408 mg, 3,18 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se ajustó hasta pH=6 y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (4 ml), se añadieron triisopropilsilano (2,58 ml, 12,5 mmol) y TFA (4 ml) y la reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC *preparativa* para obtener el **compuesto 134F** (81 mg, rendimiento del 12 %) como un sólido blanco; LCMS $[M+H]^+$ = 1048,6; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 8,54 (br d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,32 - 8,21 (m, 2H), 8,07 (br d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,37 (br d, J = 12,0 Hz, 2H), 6,93 (br d, J = 8,6 Hz, 4H), 6,62 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 4,81 (br d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,66 - 4,48 (m,

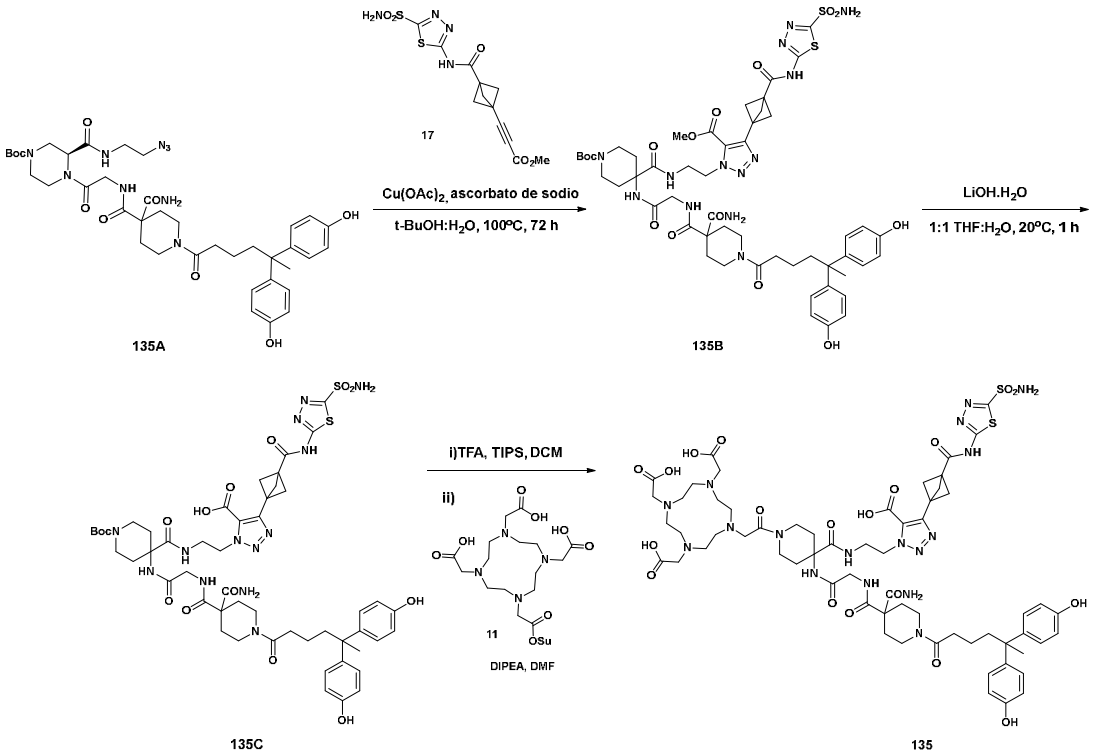
2H), 3,79 (br d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 3,51 (br s, 1H), 3,18 (br s, 3H), 3,08 - 2,84 (m, 3H), 2,42 (s, 6H), 2,31 - 2,15 (m, 3H), 2,02 (br d, *J* = 11,4 Hz, 5H), 1,96 - 1,73 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 1,23 (br s, 2H).

Preparación del compuesto 134

[00943] El **compuesto 134** se preparó a partir del **compuesto 134F** utilizando los procedimientos representados anteriormente; LCMS $[M+H]^+$ =1434,9.

D35. Síntesis del compuesto 135

Esquema D36.



Preparación del compuesto 135B

[00944] A una solución del **compuesto 17** (747 mg, 2,10 mmol) y el **compuesto 135A** (1,3 g, 1,61 mmol) en *t*-BuOH (7 ml) y H_2O (0,7 ml) se añadió $Cu(OAC)_2$ (117 mg, 645 µmol) y ascorbato de sodio (256 mg, 1,29 mmol) en *t*-BuOH (7 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 20 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 72 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* seguida de SFC preparativa para separar los regioisómeros de triazol para obtener el **compuesto 135B** (900 mg, 60 %) como un sólido blanco; LCMS $[M+H]^+$ = 1162,4; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,93 - 13,46 (m, 1 H), 9,12 (s, 2 H), 8,13 - 8,36 (m, 3 H), 8,06 (s, 1 H), 7,64 (br t, *J*=5,8 Hz, 1 H), 7,22 - 7,43 (m, 2 H), 6,93 (d, *J*=8,6 Hz, 4 H), 6,63 (d, *J*=8,6 Hz, 4 H), 4,65 (br t, *J*=5,8 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,70 - 3,85 (m, 5 H), 3,57 - 3,68 (m, 2 H), 3,42 - 3,56 (m, 3 H), 3,07 - 3,14 (m, 1 H), 2,82 - 3,03 (m, 3 H), 2,24 (br t, *J*=7,2 Hz, 2 H), 1,89 - 2,10 (m, 4 H), 1,70 - 1,88 (m, 4 H), 1,63 (br t, *J*=10,6 Hz, 2 H), 1,47 (s, 3 H), 1,39 (s, 9 H), 1,20 - 1,25 (m, 2 H).

Preparación del compuesto 135C

[00945] A una solución del **compuesto 135B** (350 mg, 301 µmol) en THF (2 ml) y H_2O (2 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (51 mg, 1,20 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h y se concentró a presión

reducida para obtener el **compuesto 135C** bruto (350 mg) como un sólido blanco; LCMS $[M+H]^+$ = 1148,5; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,97 - 13,32 (m, 1 H), 9,02 - 9,28 (m, 2 H), 8,48 - 8,80 (m, 1 H), 8,34 (s, 2 H), 7,76 - 8,09 (m, 1 H), 7,53 (br s, 1 H), 7,30 (br s, 1 H), 6,93 (br d, *J*=8,41 Hz, 4 H), 6,62 (br d, *J* =8,41 Hz, 4 H), 4,46 - 4,96 (m, 1 H), 3,83 (br s, 3 H), 3,65 (br s, 2 H), 3,02 - 3,20 (m, 5 H), 2,89 (br d, *J* =6,65 Hz, 4 H), 2,42 (br d, *J* =4,14 Hz, 2 H), 2,24 (br s, 2 H), 2,15 (br s, 2 H), 1,74 - 2,01 (m, 7 H), 1,67 (br s, 2 H), 1,46 (br s, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 1,23 (br s, 3 H).

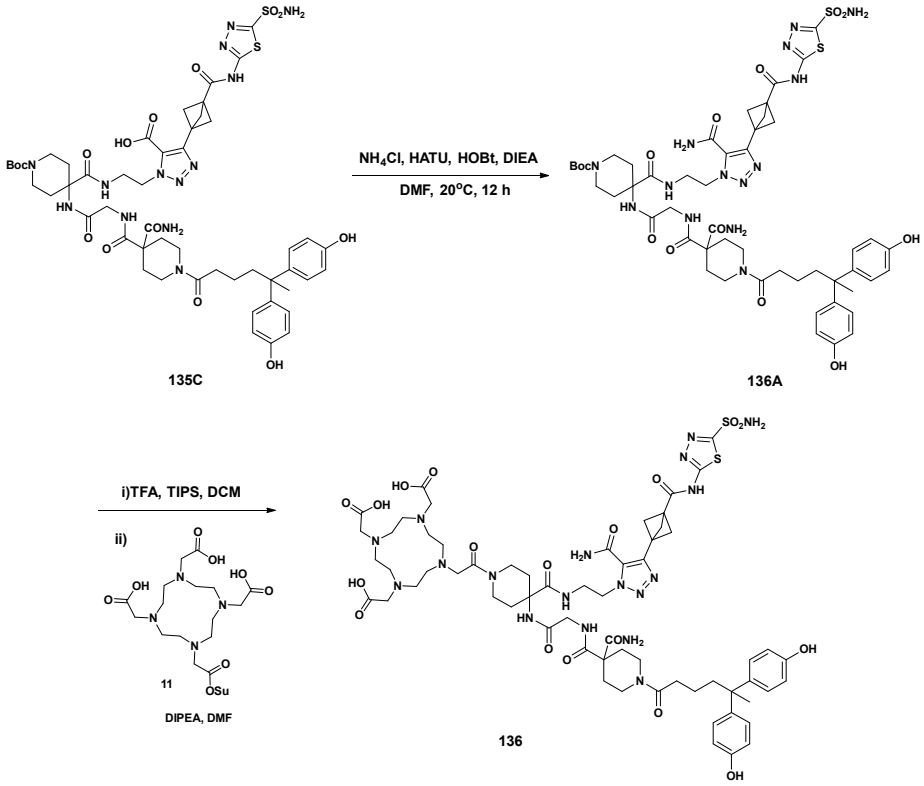
[00946]

Preparación del compuesto 135

[00947] El **compuesto 135** se preparó a partir del **compuesto 135C** utilizando los procedimientos representados anteriormente; LCMS $[M+H]^+$ = 1435,0.

D36. Síntesis del compuesto 136

Esquema D37.



Preparación del compuesto 136A

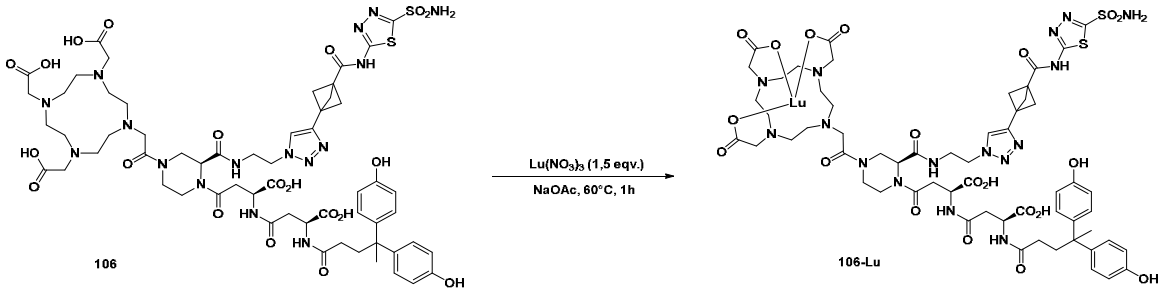
[00948] A una solución del **compuesto 135C** (150 mg, 131 µmol) y NH_4Cl (21 mg, 392 µmol) en DMF (1,5 ml) se añadió DIEA (46 µl, 261 µmol), HOBt (35 mg, 261 µmol) y HATU (99 mg, 261 µmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* para obtener el **compuesto 136A** (30 mg) como un sólido blanco; LCMS: $[M+H]^+$ = 1147,6.

Preparación del compuesto 136

[00949] El **compuesto 136** se preparó a partir del **compuesto 136A** utilizando los procedimientos representados anteriormente; LCMS $[M+H]^+ = 1434,1$.

E1. Síntesis del compuesto 106-Lu

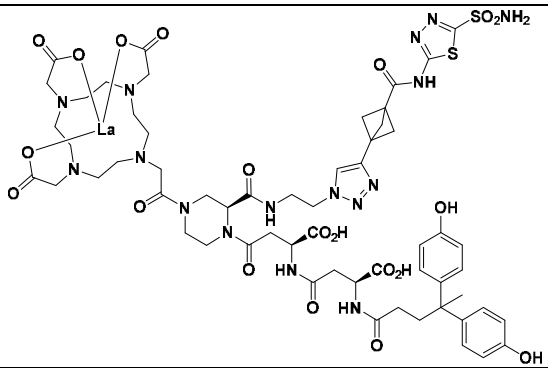
Esquema E1.

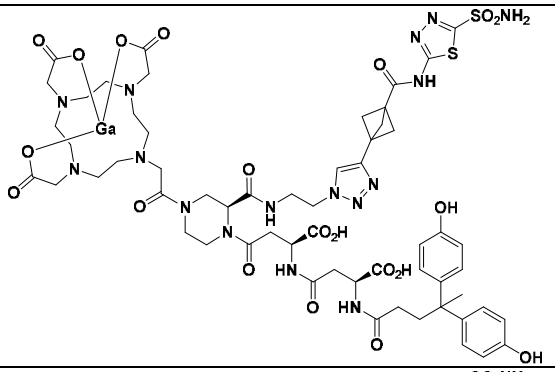
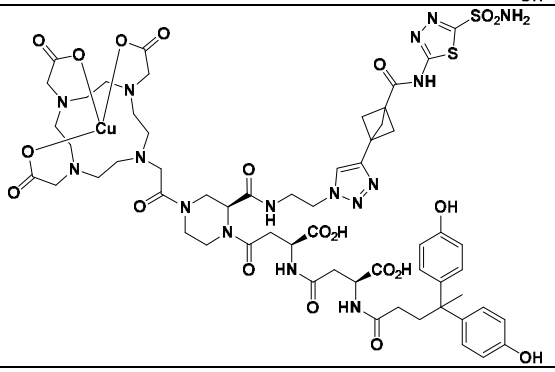
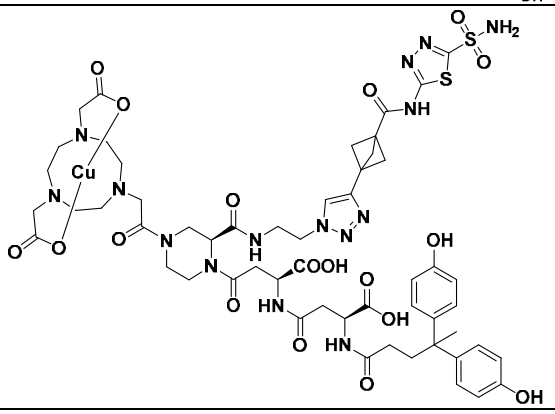


[00950] A una solución del **compuesto 106** (80 mg, 57,9 µmol, 1 *eq.*) en H_2O (1 ml) se añadió NaOAc (16 mg, 195 µmol, 3,4 *eq.*) y $Lu(NO_3)_3$ (32,9 mg, 89 µmol, 1,5 *eq.*), la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (PhenomenexC18 150*30mm*5um; fase móvil: [agua (TFA)-ACN]; B %: 10 %-30 %, 8 min) para obtener el **compuesto 106-Lu** (30,3 mg, rendimiento del 34 %) como un sólido blanco; LCMS [M+H]: 1553,4; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,66 - 13,16 (m, 1H), 12,86 - 12,42 (m, 1H), 9,39 - 9,02 (m, 1H), 8,59 - 7,61 (m, 5H), 6,91 (b r d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 6,64 (b r d, *J* = 7,2 Hz, 4H), 5,07 - 4,65 (m, 2H), 4,58 - 4,35 (m, 4H), 4,31 - 3,91 (m, 5H), 3,43 - 3,28 (m, 6H), 3,24 - 3,06 (m, 3H), 2,71 - 2,69 (m, 1H), 3,04 - 2,69 (m, 10H), 2,69 - 2,53 (m, 10H), 2,47 - 2,40 (m, 6H), 2,35 - 2,31 (m, 1H), 2,16 (b r t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,84 (b r d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,44 (br s, 3H).

[00951] Los compuestos en la **tabla 10.1** se prepararon mediante los procedimientos representados en el **esquema E1** utilizando la sal inorgánica apropiada; tricloruro de lantano, tris(nitrato) monohidrato de galio o dicloruro de cobre.

Tabla 10.1.

Compuesto	Estructura	m/z
106-La		[M/2+H]: 759,1

Compuesto	Estructura	m/z
106-GA		[M/2+H]: 724,3
106-Cu		[M/2+H]: 721,8
126-Cu		[M/2+H]: 671,3

F1. Protocolos de marcaje radioactivo

Protocolo general para el marcaje radioactivo con ^{177}Lu del constructo con DOTA libre

[00952] Se añadió una alícuota de 35 mCi de $^{177}LuCl_3$ al recipiente de reacción, seguida de la adición de etanol al 10 % en tampón de NaOAc 0,4 M (1,0 ml; pH=5,0) y del constructo con DOTA libre (1,0 µg/µl, 32 µl). La mezcla resultante se calentó y mezcló con un mezclador térmico a 70 °C para 0,5 h. Después de 0,5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 3 min. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con 4,8 ml de un tampón de formulación premezclado. Para evaluar la pureza radioquímica, se inyectaron 60 µCi del producto marcado con ^{177}Lu en una HPLC con detección radioquímica. Al final de la síntesis (EOS), se determinó la pureza radioquímica y la actividad específica. Columna HPLC: Aeris 3,6 µm PEPTIDE XB-C18 100, Columna LC, 150 x 4,6 mm (00F-4507-E0). Flujo 1,0 ml/min. Columna HPLC: Aeris 3,6 µm PEPTIDE XB-C18 100, columna LC, 150 x 4,6 mm (00F-4507-E0). El disolvente A fue H_2O/0,05 % de TFA y el disolvente B fue CH_3CN/0,05 % de TFA. La elución se realizó a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min con gradiente de 5 a 95 % B durante 16 min.

Protocolo general para el marcaje radioactivo con ^{225}AC del constructo con DOTA libre

[00953] Se diluyó un polvo de $^{225}AC(NO_3)_3$ con HCl 0,5 M para alcanzar una concentración de 10 µCi/µl. Se añadió una alícuota de 100 µCi/µl de la solución de cloruro de ^{225}Ac (10 µCi/µl) al recipiente de reacción, seguido de la adición de etanol al 10 % en tampón de NaOAc 0,4 M (200 µl, pH=6,2) y 27,5 µg del constructo con DOTA libre (1,0 µg/µl, 27,5 µl)**.** La mezcla resultante se calentó y mezcló con un mezclador térmico a 90 °C durante 0,5 h. Tras 0,5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 3 min. La mezcla de reacción se diluyó con 1,0 ml de un tampón de formulación premezclado. La pureza radioquímica se determinó a 5 µCi/nmol mediante cromatografía en capa fina radioquímica (radio-TLC). Placa de TLC: Papel de cromatografía Agilent Technologies (nro. de catálogo A120B12); fase móvil: 50 mm DTPA, pH=5,56.

Protocolo general para el marcaje radioactivo con ^{64}Cu del constructo con NOTA libre

[00954] Se reconstituyó $^{64}CuCl_2$ en 0,1 M de HCl con 0,4 M de NaOAc pH=6,2 para alcanzar una concentración de 0,2 mCi/µl. Se añadió una alícuota de 7,14 mCi de la solución de $^{64}CuCl_2$ al vaso de reacción, seguida de la adición de etanol al 10 % en tampón de 0,4 M de NaOAc (200 µl; pH=6,2) y el constructo con NOTA libre (1,0 µg/µl, 6,0 µl). La mezcla resultante se calentó y mezcló con un mezclador térmico a 50 °C durante 0,5 h. Tras 0,5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 3 min. Luego, la reacción se diluyó con 4,8 ml de un tampón de formulación premezclado. Para evaluar la pureza radioquímica, se inyectaron 10 µCi del producto en un HPLC con detección radioquímica. Al final de la síntesis (EOS), se determinó la pureza radioquímica y la actividad específica. Columna HPLC: Aeris 3,6 µm PEPTIDE XB-C18 100, Columna LC, 150 x 4,6 mm (00F-4507-E0). El disolvente A fue H_2O/0,05 % de TFA y el disolvente B fue CH_3CN/0,05 % de TFA. La elución se realizó a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min con gradiente de 5 a 95 % B durante 16 min.

G1. Condiciones del ensayo de resonancia plasmónica superficial para hCA-IX y hCA-XII

[00955] Se realizaron experimentos de Resonancia Plasmónica Superficial (SPR) en un instrumento Biacore 8K (Cytiva, Marlborough, MA) para determinar la cinética de unión del compuesto a proteínas recombinantes CA-IX humanas (Acro, CA9-H82E3) y CA-XII (Creative BioMart, CA12-261H). Los ligandos se diluyeron a 10 µg/ml en tampón PBS-P+ (20 mM de tampón de fosfato, pH 7,4, con 2,7 mM de KCl, 137 mM de NaCl y Tween 20 al 0,05 %) y se capturaron en chips sensores de estreptavidina Serie S (Cytiva, 29699621) hasta 1200-1800 unidades de respuesta (RU) utilizando una velocidad de flujo de 5 µl/min y tiempos de inyección de 180 segundos para la CA-IX humana y 75 segundos para la CA-XII humana. La unión del analito se evaluó utilizando un método de cinética de ciclo único sobre 9 concentraciones de analito (100-0,39 nM) en tampón PBS-P+ con DMSO al 1 % utilizando un 50 µl/min., velocidad de flujo, tiempo de asociación de 120 segundos y tiempo de disociación de 1200 segundos. La temperatura de la celda de flujo se ajustó a 25 °C. Las curvas de unión del analito se ajustaron a un modelo de cinética de unión 1:1 en el software Biacore Insight Evaluation (versión 4.0.8.20368), tras la sustracción de la celda de flujo de referencia y la corrección con DMSO, para derivar las constantes de unión de asociación y disociación. Los datos se presentan en la tabla 11.

TABLA 11

Conjugados ensayados Comprende un compuesto y, cuando se indique, un metal quelado		**CAIX KD**	**CAXII KD**	**Relación (CAXII/CAIX)**
Compuesto	**Metal quelado**			
100	Lu-175	B	D	***
100,1	Lu-175	A	B	*
100,2	Lu-175	B	D	***
100,3	Lu-175	A	C	**
100,4	Lu-175	A	C	*
100,5	Lu-175	A	A	*
100,6	Lu-175	A	B	**
100,7	Lu-175	A	B	*
100,8	Lu-175	A	C	*
100,9	Lu-175	A	B	*
100,10	Lu-175	A	A	*
100,11	Lu-175	A	A	*
100,12	Lu-175	A	A	*
100,13	Lu-175	A	A	*
100,14	Lu-175	A	A	*
100,15	Lu-175	A	A	*
100,16	Lu-175	A	A	*
100,17	Lu-175	A	A	*
100,18	Lu-175	A	A	*
100,19	Lu-175	A	A	*
101	Lu-175	A	A	*
101,1	Lu-175	A	C	**
101,2	Lu-175	A	C	***
102	Lu-175	B	D	**
102,1	Lu-175	A	D	***
102,2	Lu-175	C	D	*
102,3	Ninguna	A	D	***
102,4	Lu-175	A	C	**
102,5	Lu-175	A	C	***
102,6	Lu-175	A	D	***
102,7	Lu-175	A	C	***
102,8	Lu-175	A	B	*
103	Lu-175	B	C	*
103,1	Lu-175	B	C	*
103,2	Lu-175	B	C	*
103,3	Lu-175	C	D	*
103,4	Lu-175	C	C	*
104	Lu-175	B	C	*
104,1	Ninguna	A	A	*
104,2	Ninguna	A	A	*
106	Lu-175	A	C	***
107	Lu-175	A	D	****
107,1	Lu-175	A	A	*
107,2	Lu-175	A	A	*
107,3	Lu-175	B	D	***
107,4	Lu-175	B	D	***
107,5	Lu-175	A	A	*
107,6	Lu-175	A	D	****
107,7	Lu-175	A	B	*

Conjugados ensayados Comprende un compuesto y, cuando se indique, un metal quelado		**CAIX KD**	**CAXII KD**	**Relación (CAXII/CAIX)**
Compuesto	**Metal quelado**			
107,8	Lu-175	B	D	***
107,9	Lu-175	A	B	*
107,10	Lu-175	A	A	*
107,11	Lu-175	A	D	***
107,12	Lu-175	B	D	****
107,13	Lu-175	B	D	***
107,14	Lu-175	A	A	*
107,15	Lu-175	B	D	***
107,16	Lu-175	B	C	**
107,17	Lu-175	A	B	*
107,18	Lu-175	C	D	***
107,19	Lu-175	B	D	****
107,20	Lu-175	ND	ND	
107,21	Lu-175	B	D	***
107,22	Lu-175	B	D	***
107,23	Lu-175	A	D	***
107,24	Lu-175	B	C	*
107,25	Lu-175	A	D	****
107,26	Lu-175	A	D	***
107,27	Lu-175	A	A	***
107,28	Lu-175	A	A	***
107,29	Lu-175	A	D	****
107,30	Lu-175	A	B	**
107,31	Lu-175	B	D	****
107,32	Lu-175	A	D	****
107,33	Lu-175	A	D	****
107,34	Lu-175	A	D	****
107,35	Lu-175	A	D	***
107,36	Lu-175	A	D	***
107,37	Lu-175	D	D	***
107,38	Lu-175	A	D	****
107,39	Lu-175	A	D	***
107,40	Lu-175	ND	A	
107,41	Lu-175	B	D	***
107,42	Lu-175	A	C	*
107,43	Lu-175	C	D	****
107,44	Lu-175	A	D	****
107,45	Lu-175	A	C	*
107,46	Lu-175	D	ND	
107,47	Lu-175	B	D	****
107,48	Lu-175	A	B	****
107,49	Lu-175	A	D	****
107,50	Lu-175	A	D	***
107,51	Lu-175	B	D	****
107,52	Lu-175	B	D	****
107,53	Ninguna	A	C	****
107,54	Lu-175	C	D	*
107,55	Lu-175	A	C	***
107,56	Lu-175	B	D	****

Conjugados ensayados Comprende un compuesto y, cuando se indique, un metal quelado		**CAIX KD**	**CAXII KD**	**Relación (CAXII/CAIX)**
Compuesto	**Metal quelado**			
107,57	Lu-175	B	D	****
107,58	Lu-175	A	D	****
107,59	Lu-175	A	D	****
107,60	Lu-175	A	C	**
107,61	Lu-175	B	D	**
108	Lu-175	B	D	***
108,1	Lu-175	C	D	***
108,2	Lu-175	A	D	****
108,3	Lu-175	C	D	****
108,4	Lu-175	B	D	***
108,5	Lu-175	C	D	***
109	Lu-175	A	C	**
109,1	Lu-175	A	C	*
109,2	Lu-175	A	B	**
109,3	Lu-175	A	A	*
109,4	Lu-175	A	C	**
109,5	Lu-175	B	C	**
109,6	Lu-175	A	C	**
109,7	Lu-175	A	C	*
109,8	Lu-175	B	C	*
109,9	Lu-175	A	B	*
109,10	Lu-175	A	C	***
109,11	Lu-175	A	C	***
109,12	Lu-175	B	C	*
109,13	Lu-175	A	C	***
109,14	Lu-175	A	C	***
109,15	Lu-175	A	C	**
109,16	Lu-175	A	C	**
109,17	Lu-175	C	D	*
109,18	Lu-175	A	B	*
109,19	Lu-175	A	B	*
109,20	Lu-175	A	C	**
109,21	Lu-175	A	D	***
109,22	Lu-175	B	C	*
109,23	Lu-175	C	D	*
109,24	Lu-175	B	C	*
109,25	Lu-175	A	C	***
109,26	Lu-175	B	C	*
109,27	Lu-175	B	C	*
109,28	Lu-175	A	B	*
109,29	Lu-175	C	D	***
109,30	Lu-175	A	C	**
109,31	Lu-175	A	C	**
109,32	Lu-175	A	D	***
109,33	Lu-175	B	D	***
109,34	Lu-175	A	C	**
109,35	Lu-175	B	C	*
109,36	Lu-175	B	C	**
109,37	Lu-175	A	C	***

Conjugados ensayados Comprende un compuesto y, cuando se indique, un metal quelado		**CAIX KD**	**CAXII KD**	**Relación (CAXII/CAIX)**
Compuesto	**Metal quelado**			
109,38	Lu-175	A	C	**
109,39	Lu-175	B	C	*
109,40	Lu-175	A	D	****
109,41	Lu-175	A	A	*
109,42	Lu-175	A	A	*
109,43	Lu-175	A	A	*
109,44	Lu-175	A	A	*
109,45	Lu-175	A	A	*
109,46	Lu-175	A	A	*
109,47	Lu-175	A	A	*
109,48	Lu-175	A	A	*
109,49	Lu-175	A	A	*
109,50	Lu-175	A	A	*
109,51	Lu-175	A	A	*
109,52	Lu-175	A	A	*
109,53	Lu-175	A	A	*
109,54	Lu-175	A	A	**
109,55	Lu-175	A	A	*
109,56	Lu-175	A	B	*
109,57	Lu-175	A	A	*
109,58	Lu-175	A	A	***
109,59	Lu-175	A	A	*
109,60	Lu-175	A	B	***
109,61	Lu-175	B	C	*
109,62	Ninguna	A	D	***
109,63	Ninguna	A	C	***
110	Lu-175	A	A	*
111	Lu-175	C	D	***
111,1	Lu-175	B	D	***
111,2	Lu-175	C	D	***
111,3	Lu-175	B	D	***
111,4	Lu-175	C	D	***
111,5	Lu-175	C	D	***
111,6	Lu-175	C	D	***
111,7	Lu-175	C	D	***
111,8	Lu-175	C	D	***
111,9	Lu-175	B	D	***
111,10	Lu-175	C	D	***
111,11	Lu-175	B	D	***
111,12	Lu-175	C	D	***
112	Lu-175	C	D	***
112,1	Lu-175	C	D	***
112,2	Lu-175	A	C	*
112,3	Lu-175	B	D	***
112,4	Lu-175	C	D	***
112,5	Lu-175	C	D	***
112,6	Lu-175	B	D	***
112,7	Lu-175	A	D	***
112,8	Lu-175	A	C	***

Conjugados ensayados Comprende un compuesto y, cuando se indique, un metal quelado		**CAIX KD**	**CAXII KD**	**Relación (CAXII/CAIX)**
Compuesto	**Metal quelado**			
112,9	Lu-175	A	D	****
112,10	Lu-175	A	D	***
112,11	Lu-175	C	D	****
112,12	Lu-175	B	D	***
112,13	Lu-175	B	D	****
112,14	Lu-175	C	D	***
112,15	Lu-175	B	D	***
112,16	Lu-175	C	D	***
112,17	Lu-175	A	B	*
112,18	Lu-175	B	D	****
112,19	Lu-175	A	D	***
113	Lu-175	C	D	****
114	Lu-175	B	D	***
114,1	Lu-175	B	D	***
114,2	Lu-175	B	D	***
114,3	Lu-175	B	D	***
115	Lu-175	C	D	***
116	Lu-175	B	C	*
116,1	Lu-175	B	C	*
116,2	Lu-175	B	C	*
116,3	Lu-175	B	C	*
116,4	Lu-175	C	D	**
117	Lu-175	B	D	***
117,1	Lu-175	A	D	****
117,2	Ninguna	ND	ND	
117,3	Lu-175	A	D	****
117,4	Lu-175	B	D	****
117,5	Lu-175	A	C	****
117,6	Lu-175	A	B	****
117,7	Lu-175	A	D	****
117,8	Lu-175	A	D	****
118	Lu-175	B	C	**
118,1	Lu-175	B	D	***
118,2	Lu-175	B	D	***
118,3	Lu-175	C	C	*
118,4	Lu-175	B	D	***
119	Lu-175	C	D	**
120	Ninguna	ND	ND	
121	Lu-175	A	D	****
121,1	Lu-175	B	D	****
122	Lu-175	B	B	*
123	Lu-175	B	C	*
124	Lu-175	C	C	*
125	Lu-175	B	D	**
125,1	Lu-175	C	D	***
126	Cu (frío)	A	D	****
126,1	Cu (frío)	A	D	****
126,2	Cu (frío)	A	C	***
126,3	Cu (frío)	A	D	***

Conjugados ensayados Comprende un compuesto y, cuando se indique, un metal quelado		**CAIX KD**	**CAXII KD**	**Relación (CAXII/CAIX)**
Compuesto	**Metal quelado**			
126,4	Cu (frío)	A	D	***
126,5	Cu (frío)	A	B	***
127	Lu-175	A	D	***
127,1	Lu-175	A	D	****
127,2	Lu-175	A	D	****
127,3	Cu (frío)	A	D	****
127,4	Lu-175	A	D	****
127,5	Lu-175	A	C	****
127,6	Lu-175	A	A	****
127,7	Lu-175	A	D	****
127,8	Lu-175	A	D	****
127,9	Lu-175	A	D	****
128	Lu-175	A	D	***
128,1	Lu-175	A	D	****
129	Lu-175	B	D	***
129,1	Lu-175	A	D	****
129,2	Lu-175	A	D	****
129,3	Lu-175	A	D	****
129,4	Ninguna	A	D	****
129,5	Lu-175	A	D	****
129,6	Lu-175	A	D	****
129,7	Lu-175	A	D	****
130	Ninguna	A	C	***
131	Lu-175	A	C	****
131,1	Ninguna	A	A	*
131,2	Ninguna	A	A	**
131,3	Lu-175	A	A	****
131,4	Ninguna	A	A	*
131,5	Lu-175	A	A	*
131,6	Lu-175	A	B	****
131,7	Lu-175	A	B	****
132	Lu-175	A	B	*
133	Lu-175	A	D	****
134	Lu-175	A	D	****
135	Lu-175	A	D	****
136	Lu-175	A	D	****

CAIX KD (nM)	**CAXII KD (nM)**	**Relación (CAXII/CAIX)**
$0 < A \leq 1$ $1 < B \leq 2,5$ $2,5 < C \leq 10$ $10 < D$ ND: No se ha determinado	$0 < A \leq 1$ $1 < B \leq 2,5$ $2,5 < C \leq 10$ $10 < D$ ND: No se ha determinado	$1 < * \leq 5$ $5 < ** \leq 10$ $10 < *** \leq 50$ $50 < ***$