DERIVADOS POLICÍCLICOS QUE CONTIENEN PIRIMIDINA COMO COMPUESTOS MODULADORES DE KRAS G12D

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

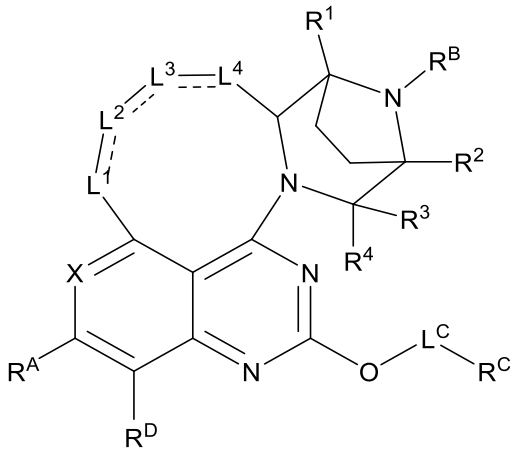
Esta solicitud reivindica el beneficio en virtud de 35 U.S.C. § 119(e) de la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/581.551, presentada el 8 de septiembre de 2023, la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/562.155, presentada el 6 de marzo de 2024, y la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/640.100, presentada el 29 de abril de 2024, cada una de las cuales se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

ANTECEDENTES

La proteína KRAS, oncogén homólogo al virus Kirsten de sarcoma de rata 2 ("KRAS"), es una GTPasa. Se han observado mutaciones de genes KRAS en un número de condiciones que incluyen, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de endometrio, adenocarcinoma de pulmón, cáncer colorrectal, carcinoma rectal, cáncer de vesícula biliar, cáncer de tiroides, cáncer de conducto biliar, cáncer de pulmón de células pequeñas, y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés). En consecuencia, existe la necesidad de compuestos, composiciones farmacéuticas, y métodos para inhibir KRAS (p. ej., KRAS G12C y/o KRAS G12D) y tratar cáncer asociados.

SUMARIO

En una modalidad, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula J:



Fórmula J,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde

X es N, CH, o CR^x;

R^x es alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-3}, tioalquilo C_{1-3}, -CN, $(CH_2)_mCN$, halo, haloalquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{3-6};

m es 0, 1, 2, o 3;

R^1, R^2, R^3, y R^4 son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_3;

L^1 es O, S, $CR^{1a}R^{1b}$, $C(=CR^{1c}R^{1d})$, C(=O), o $-C(R^{1e})=$;

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -OH, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{1a} y R^{1b} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 heteroátomo que es O, en donde cada cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{1x};

R^{1c} y R^{1d} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{1c} y R^{1d} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 heteroátomo que es O, en donde cada cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{1x};

R^{1e} es H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

cada R^{1x} es independientemente alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, u -OH;

L^2 está ausente, O, S, $CR^{2a}R^{2b}$, $C(=CR^{2c}R^{2d})$, C(=O), o $=C(R^{2e})$-, de manera que cuando L^2 es O o S, entonces L^1 es $CR^{1a}R^{1b}$;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -OH, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{2a} y R^{2b} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{1b} y R^{2b} pueden combinarse con los átomos al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6, un heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, o un heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{2x};

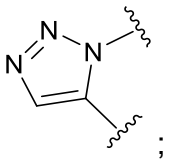
R^{2c} y R^{2d} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{2c} y R^{2d} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 heteroátomo que es O, en donde cada cicloalquilo y heterociclilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{2x};

R^{2e} es H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{1e} y R^{2e} pueden combinarse con los átomos al que se unen para formar un cicloalquilo C_5-C_6, un heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, o un heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{2x};

cada R^{2x} es independientemente alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, u -OH;

alternativamente L^1 y L^2 pueden combinarse para formar 

;

L^3 está ausente, $CR^{3a}R^{3b}$, $C(=CR^{3c}R^{3d})$, C(=O), o $=C(R^{3e})$-;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -OH, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{3a} y R^{3b} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{3a} y R^{3b} pueden combinarse con los átomos a los que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6;

R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{3c} y R^{3d} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 heteroátomo que es O, en donde cada cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{3x};

cada R^{3x} es independientemente alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, u -OH;

R^{3e} es H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{2e} y R^{3e} pueden combinarse con los átomos al que se unen para formar un cicloalquilo C_5-C_6, un heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, o un heteroarilo de 5 a 14 miembros;

L^4 está ausente, $CR^{4a}R^{4b}$, $C(=CR^{4c}R^{4d})$, C(=O), o $=C(R^{4e})$-;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6,-OH, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{4a} y R^{4b} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{3b} y R^{4b} pueden combinarse con los átomos a los que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6;

R^{4c} y R^{4d} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{4c} y R^{4d} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 3 a 6 miembros que

tiene 1 heteroátomo que es O, en donde cada cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{4x};

cada R^{4x} es independientemente alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, u -OH;

R^{4e} es H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{3e} y R^{4e} pueden combinarse con los átomos a los que se unen para formar un cicloalquilo C_5-C_6;

de manera que L^2 es $=C(R^{2e})-$ entonces L^1 es $-C(R^{1e})=$ o L^3 es $=C(R^{3e})-$, y cuando L^3 es $=C(R^{3e})-$ entonces L^2 es $=C(R^{2e})-$ o L^4 es $=C(R^{4e})-$;

R^A es fenilo, naftilo, o un heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde R^A se sustituye con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 R^{A2};

cada R^{A2} es independientemente -OH, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_{10}, hidroxialquilo C_1-C_{10}, alcoxialquilo C_2-C_{10}, alquilo C_1-C_6-$N(R^{A2a})(R^{A2b})$, tioalquilo C_1-C_{10}, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, $-C(O)R^{A2a}$, $-C(O)OR^{A2a}$, $-OC(O)R^{A2a}$, $-OC(O)OR^{A2a}$, $-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$, $-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})$, $-OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$, $-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})$, oxo, $-OR^{A2a}$, $-SR^{A2a}$, $-S(O)_2R^{A2a}$, $-S(O)_2OR^{A2a}$, $-N(R^{A2a})(R^{A2b})$, -(alquilo C_0-C_3)-SF_5, $-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})$, cicloalquilo C_3-C_8, -(alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_8), heterociclilo de 3 a 14 miembros, -(alquilo C_1-C_6)-(heterociclilo de 3 a 14 miembros), arilo C_6-C_{14}, -(alquilo C_1-C_6)-(arilo C_6-C_{14}), heterociclilo de 5 a 14 miembros, o -(alquilo C_1-C_6)-(heterociclilo de 5 a 14 miembros), en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, hidroxialquilo, y haloalquilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{A3}, y en donde cada cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, heterociclilo, alquil-heterociclilo, arilo, alquil-arilo, heteroarilo, y alquil-heteroarilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{A4};

cada R^{A2a} y R^{A2b} es independientemente H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_8;

cada R^{A3} es independientemente halo, -CN, -OR^{A3a}, -SR^{A3a}, -N(R^{A3a})(R^{A3b}), cicloalquilo C_3-C_8, o heteroarilo de 5 a 14 miembros;

cada R^{A3a} y R^{A3b} es independientemente H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_8;

cada R^{A4} es independientemente alcoxi C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxialquilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, -(alquilo C_1-C_6)-(arilo C_6-C_{10}), halo, -CN, -OH, o -N(R^{A4a})(R^{A4b});

cada R^{A4a} y R^{A4b} es independientemente H o alquilo C_1-C_6;

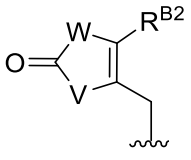
alternativamente, dos R^{A2} pueden combinarse para formar un cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, un heterociclilo de 3 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 14 miembros en dos átomos adyacentes en R^A, en donde cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{A5};

cada R^{A5} es independientemente alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, o cicloalquilo C_3-C_8;

R^B es H o R^{B1};

en donde cuando R^B es H, entonces al menos un R^{A2} es –OR^{A2x};

R^{B1} y R^{A2x} son cada uno independientemente:



;

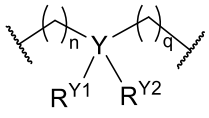
W y V son cada uno independientemente NR^{B2}, O o S;

cada R^{B2} es independientemente alquilo C_1-C_{12}, alcoxi C_1-C_6, alcoxialquilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6-$N(R^{B2a})(R^{B2b})$, tioalquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, o heteroarilo de 5- a 14-miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14} o heteroarilo de 5- a 14- miembros se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{B2c};

cada R^{B2a} y R^{B2b} es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_8;

cada R^{B2c} es independientemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alcoxialquilo C_2-C_6, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, oxo, -OH, -CN, o cicloalquilo C_3-C_{10};

L^C es un enlace o



;

Y es C o Si;

n es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, 2, o 3;

R^{Y1} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{Y2} es H o alquilo C_1-C_3;

alternativamente, R^{Y1} y R^{Y2} se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3-10 miembros;

R^C es H, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxialquilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-NH_2$, $-NHR^{C1}$, $-N(R^{C1})_2$, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_6-C_{14}, o heteroarilo de 5 a 14

miembros, en donde cada cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_6-C_{14}, y heteroarilo 3 a 14 miembros, se sustituye con 0, 1, 2, 3, o 4 R^{C3}; cada R^{C1} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6;

cada R^{C3} es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_8, alcoxialquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, halo, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-N(R^{C3a})(R^{C3b}), -CN, -C(O)R^{C3a}, -C(O)OR^{C3a}, -C(O)N(R^{C3a})(R^{C3b}), -N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b}), -OC(O)N(R^{C3a})(R^{C3b}), -N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b}), =CH_2, =CHF, =CF_2, oxo, -OR^{C3a}, -SR^{C3a}, -N(R^{C3a})(R^{C3b}), -N_3, SF_5, cicloalquilo C_3-C_8, -(alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_8), heterociclilo de 3 a 10 miembros, -(alquilo C_1-C_6)-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), arilo C_6-C_{10}, -(alquilo C_1-C_6)-(arilo C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -(alquilo C_1-C_6)-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 -CN, -C(O)OR^{C3a1}, -C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2}), -N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2}), -OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2}), -OR^{C3a1}, -SR^{C3a1}, N_3, SF_5, o heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido con 0, 1, 2, o 3 R^{C3a2}, cada cicloalquilo, alquilo-cicloalquilo, alquilo-heterociclilo, arilo, alquilo, arilo, heteroarilo, y alquilo-heteroarilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 halo, -CN, o R^{C3a2}, cada alquenilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 halo, y cada alcoxialquilo y alquinilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido con 0 o 1 haloalquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{C3a} y R^{C3b} es independientemente H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo de 3 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada arilo y heteroarilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 halo, -CN, o R^{C3a2};

alternativamente, R^{C3a} y R^{C3b} junto con el N al que se unen forman un heterociclo de 3 a 8 miembros;

cada R^{C3a1} y R^{C3a2} es independientemente alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, -(alquilo C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_8), heterociclilo de 3 a 10 miembros, -(alquilo C_1-C_3)-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), arilo C_6-C_{10}, -(alquilo C_1-C_3)-(arilo C_6-C_{10}), -(alquinilo C_2-C_4)-(arilo C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 a 10 miembros, -(alquilo C_1-C_3)-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), o SF_5, en donde cada cicloalquilo, alquilo-cicloalquilo, heterociclilo, alquilo-heterociclilo, arilo, alquilo-arilo, alquinilo-arilo, heteroarilo, y alquilo-heteroarilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 halo, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, o SF_5;

alternativamente, R^{C3a1} y R^{C3a2} junto con el N al que se unen forman un heterociclo de 3 a 8 miembros;

R^D es halo;

cada heterociclilo tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S, y Si; y

cada heteroarilo tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para inhibir la proteína KRAS G12D en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para elaborar un medicamento para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, caracterizado porque se usa un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para elaborar un medicamento para inhibir una metástasis de cáncer en un sujeto que lo necesita, caracterizado porque se usa un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona el uso del compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un cáncer en un sujeto.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es para la elaboración de un medicamento para inhibir la metástasis del cáncer en un sujeto.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona el compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de un cáncer en un sujeto que lo necesita.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en inhibir metástasis de cáncer en un sujeto que lo necesita.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la terapia.

También se describen en la presente descripción compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos de las subfórmulas de la Fórmula J, tal como la Fórmula (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), o (IIb-2).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. General

La descripción generalmente se relaciona con métodos y compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de estos, para inhibir $KRAS^{G12D}$ y/o $KRAS^{G12C}$. La siguiente descripción expone métodos ilustrativos, parámetros y lo similar. Sin embargo, debe reconocerse que tal descripción no pretende ser una limitación del alcance de la presente descripción, sino que se proporciona como una descripción de modalidades ilustrativas.

II. Definiciones

Como se usa en la presente especificación, se pretende que las siguientes palabras, frases y símbolos tengan generalmente los significados expuestos a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique de cualquier otra manera.

Un guion (“-”) que no esté entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-CONH_2$ se une a través del

átomo de carbono. Un guion al inicio o final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada trazada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. A menos que se requiera química o estructuralmente, no se indica o implica direccionalidad mediante el orden en que un grupo químico se escribe o nombra.

Una línea ondulada en un grupo químico como se muestra a continuación, por ejemplo,  , indica un punto de unión, es decir, muestra el enlace roto por el cual el grupo se conecta a otro grupo descrito.

Como se usa en la presente, "un compuesto de la descripción" puede significar un compuesto de cualquiera de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), y (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Similarmente, la frase "un compuesto de la Fórmula (número)" significa un compuesto de esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables de este.

El prefijo "C_u-C_v" indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_1-C_8" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

"Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado de línea recta o ramificada. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1-C_{20}), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1-C_8), 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1-C_6), 1 a 3 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1-C_3). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH_3), etilo (Et, -CH_2CH_3), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -$CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -$CH(CH_3)_2$), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu,

i-butilo, -$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -$C(CH_3)_3$), 1-pentilo (*n*-pentilo, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo (-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo (-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo (-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), y 3,3-dimetil-2-butilo (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$. Otros grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo y octadecilo.

"Alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos ramificada o no ramificada que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono. Como se usa en la presente descripción, el alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-20}), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-8}), 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-6}), o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-4}). El alquenilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, C_{20}, o cualquier rango en este. Los grupos alquenilo pueden tener cualquier número adecuado de enlaces dobles, que incluyen, pero no se limitan a, 1, 2, 3, 4, 5 o más. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, vinilo (etenilo), propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, butadienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, isopentenilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, 1,5-hexadienilo, 2,4-hexadienilo, o 1,3,5-hexatrienilo.

“Alquinilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos ramificada o no ramificada que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-20}), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-8}), 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-6}), o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-4}). El término “alquinilo” también incluye aquellos grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble. Los ejemplos de alquinilo C_{2-6} incluyen, pero no se limitan a, etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo, pent-4-inilo y penta-1,4-diinilo.

“Alcoxi” significa un grupo que tiene la fórmula – O-alquilo, en el cual un grupo alquilo, como se definió anteriormente, se une a la molécula parental a través de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C_1-C_{20}), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C_1-C_{12}), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alcoxi C_1-C_8), 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C_1-C_6) o 1 a 3 átomos de carbono (es decir, alcoxi C_1-C_3). Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi (-O-CH_3 o –OMe), etoxi (-OCH_2CH_3 o -OEt), isopropoxi (-O-$CH(CH_3)_2$), t-butoxi (-O-$C(CH_3)_3$ o –OtBu) y lo similar. Otros ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexoxi, y lo similar.

“Alcoxialquilo” se refiere a un grupo alcoxi enlazado a un grupo alquilo que se enlaza al resto del compuesto. El alcoxialquilo puede tener cualquier número adecuado de carbonos, tal como de 2 a 6 (alcoxialquilo C_{2-6}), 2 a 5 (alcoxialquilo C_{2-5}), 2 a 4 (alcoxialquilo C_{2-4}), o 2 a 3 (alcoxialquilo C_{2-3}). El alcoxi y el alquilo son como se definieron anteriormente. Los ejemplos de “alcoxialquilo” incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo (CH_3OCH_2-), y metoxietilo ($CH_3OCH_2CH_2$).

“En puente” significa un sistema de anillos en el que átomos no adyacentes en un anillo se conectan mediante un sustituyente divalente, tal como un grupo alquilenilo o heteroalquilenilo o un único heteroátomo.

“Hidroxialquilo” se refiere a un grupo hidroxi, -OH, enlazado a un grupo alquilo que se enlaza al resto del compuesto de tal manera que el grupo alquilo es divalente. Hidroxialquilo puede tener cualquier número adecuado de carbonos, tal como de 1 a 8 (hidroxialquilo C_{1-8}), 1 a 6 (hidroxialquilo C_{1-6}), 2 a 6 (hidroxialquilo C_{2-6}), 2 a 4 (hidroxialquilo C_{2-4}), o 2 a 3 (hidroxialquilo C_{2-3}). El alquilo es como se definió anteriormente donde el alquilo es divalente.

“Halo” o “halógeno”, como se usa en la presente descripción, hace referencia a fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

“Haloalquilo” es un grupo alquilo, como se definió anteriormente, en el cual uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza con un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C_1-C_{20}), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C_1-C_{12}), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C_1-C_8), 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1-C_6) o 1 a 3 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1-C_3). Los grupos alquilo pueden sustituirse con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$, fluoroclorometilo, difluoroclorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y pentafluoroetilo.

“Haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi donde algunos o todos los átomos de hidrógeno se sustituyen con átomos de halógeno. Como para un grupo alquilo, los grupos haloalcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C_{1-6}. Los grupos alcoxi pueden sustituirse con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más halógenos. Cuando todos los hidrógenos se reemplazan con un

halógeno, por ejemplo, con flúor, los compuestos están persustituidos, por ejemplo, perfluorados. Los haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, 2,2,2,-trifluoroetoxi, perfluoroetoxi, etc.

"Tioalquilo" se refiere a un grupo tio, -SH, enlazado a un grupo alquilo que se enlaza al resto del compuesto de tal manera que el grupo alquilo es divalente. Tioalquilo puede tener cualquier número adecuado de carbonos, tal como de 1 a 8 (tioalquilo C_{1-8}), 1 a 6 (tioalquilo C_{1-6}), 2 a 6 (tioalquilo C_{2-6}), 2 a 4 (tioalquilo C_{2-4}), o 2 a 3 (tioalquilo C_{2-3}). El alquilo es como se definió anteriormente donde el alquilo es divalente.

"Haloalquiltio" es un grupo alquiltio, como se definió anteriormente, en el cual uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza con un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquiltio puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquiltio C_1-C_{20}), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquiltio C_1-C_{12}), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, haloalquiltio C_1-C_8), 1 a 6 átomos de carbono (es decir, haloalquiltio C_1-C_6) o 1 a 3 átomos de carbono (es decir, haloalquiltio C_1-C_3). Los grupos alquiltio pueden sustituirse con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más halógenos.

"Heteroalquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos saturados ramificada o no ramificada que contiene de 1 a 4 heteroátomos.

"Cianoalquilo" se refiere a un grupo ciano, -CN, enlazado a un grupo alquilo que se enlaza al resto del compuesto de tal manera que el grupo alquilo es divalente. Cianoalquilo puede tener cualquier número adecuado de carbonos, tal como de 1 a 8 (cianoalquilo C_{1-8}), 1 a 6 (cianoalquilo C_{1-6}), 2 a 6 (cianoalquilo C_{2-6}), 2 a 4 (cianoalquilo C_{2-4}), o 2 a 3 (cianoalquilo C_{2-3}). El alquilo es como se definió anteriormente donde el alquilo es divalente.

“Cicloalquilo” se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene un único anillo o múltiples anillos, tales como 2, 3, 4 o más, en donde los múltiples anillos pueden estar fusionados, en puente, espiro, o cualquier combinación de estos. Como se usa en la presente descripción, un cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-20}), 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-12}), 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-10}), 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-8}), o 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-6}). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo también incluyen sistemas de anillos parcialmente insaturados que contienen uno o más enlaces dobles, que incluyen sistemas de anillos fusionados con un anillo aromático y un anillo no aromático, pero no sistemas de anillos completamente aromáticos.

El término “fusionado” se refiere a un sistema de anillo en el que dos o más anillos en el sistema comparten un par de átomos de anillos adyacentes.

El término “espiro” se refiere a al menos dos anillos enlazados entre sí por un átomo común. “Espiro” también se refiere a un sustituyente de anillo que está unido por dos uniones en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos de grupos espiro incluyen, pero no se limitan a, 1,1-dietilciclopentano, dimetil-dioxolano y 4-bencil-4-metilpiperidina, en donde los sustituyentes de ciclopentano y piperidina son, respectivamente, los sustituyentes de espiro.

“Alquilo-cicloalquilo” hace referencia a un radical que tiene un componente alquilo y un componente cicloalquilo, donde el componente alquilo une el componente cicloalquilo al punto de unión. El componente alquilo es como se definió anteriormente, excepto que el componente alquilo es al menos divalente, un alquileno, para enlazarse

al componente cicloalquilo y al punto de unión. En algunos casos, el componente alquilo puede estar ausente. El componente alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C_{1-6}, C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_{4-5}, C_{4-6} y C_{5-6}. El componente cicloalquilo es como se define en la presente descripción. Los grupos alquilo-cicloalquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, metil-ciclopropilo, metil-ciclobutilo, metil-ciclopentilo y metil-ciclohexilo.

"Heterociclo" o "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado, con uno o más heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y silicio. Un heterociclilo puede ser un único anillo o múltiples anillos, tal como 2, 3, 4 o más, en donde los múltiples anillos pueden estar fusionados, en puente, en espiro, o cualquier combinación de este. Como se usa en la presente descripción, el heterociclilo tiene 3 a 20 átomos en el anillo (es decir, heterociclilo de 3 a 20 miembros), 3 a 12 átomos en el anillo (es decir, heterociclilo de 3 a 12 miembros), 3 a 10 átomos en el anillo (es decir, heterociclilo de 3 a 10 miembros), 3 a 8 átomos en el anillo (es decir, heterociclilo de 3 a 8 miembros), 4 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterociclilo de 4 a 12 miembros), 4 a 8 átomos en el anillo (es decir, heterociclilo de 4 a 8 miembros), o 4 a 6 átomos en el anillo (es decir, heterociclilo de 4 a 6 miembros). Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, dioxolanilo, azetidinilo y morfolinilo.

"Alquilo-heterocicloalquilo" se refiere a un radical que tiene un componente alquilo y un componente heterocicloalquilo, donde el componente alquilo enlaza el componente heterocicloalquilo al punto de unión. El componente alquilo es como se definió anteriormente, excepto que el componente alquilo es al menos divalente, un alquileno, para enlazarse al componente heterocicloalquilo y al punto

de unión. El componente alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C_{0-6}, C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{1-6}, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_{4-5}, C_{4-6} y C_{5-6}. En algunos casos, el componente alquilo puede estar ausente. El componente heterocicloalquilo es como se definió anteriormente.

"Arilo" significa un radical de hidrocarburo aromático derivado por la extracción de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillos aromático parental. Por ejemplo, un grupo alquileno puede tener 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono o 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (p. ej., fenilo), naftaleno, antraceno, bifenilo, y lo similar.

"Alquilo-arilo" hace referencia a un radical que tiene un componente alquilo y un componente arilo, donde el componente alquilo une el componente arilo al punto de unión. El componente alquilo es como se definió anteriormente, excepto que el componente alquilo es al menos divalente, un alquileno, para enlazarse al componente arilo y al punto de unión. El componente alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C_{0-6}, C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{1-6}, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_{4-5}, C_{4-6} y C_{5-6}. En algunos casos, el componente alquilo puede estar ausente. El componente arilo es como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilo-arilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo y etil-benceno.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático, que incluye grupos que tienen una estructura de resonancia o tautómero aromático, que tiene un único anillo, anillos múltiples, o múltiples anillos fusionados, con al menos un heteroátomo en el anillo, es decir, uno o más heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde el nitrógeno o el azufre pueden oxidarse. Por lo tanto, el término incluye anillos que tienen uno o más grupos anulares O, N, S,

S(O), $S(O)_2$, y N-óxido. El término incluye anillos que tienen uno o más grupos C(O) anulares. Como se usa en la presente descripción, el heteroarilo incluye de 5 a 20 átomos en el anillo (es decir, heteroarilo de 5 a 20 miembros), 5 a 12 átomos en el anillo (es decir, heteroarilo de 5 a 12 miembros), o 5 a 10 átomos en el anillo (es decir, heteroarilo de 5 a 10 miembros), y 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y formas oxidadas de los heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridin-2(1H)-ona, piridazin-3(2H)-ona, pirimidin-4(3H)-ona, quinolin-2(1H)-ona, pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo, y pirazolilo. El heteroarilo no abarca ni se superpone al arilo como se definió anteriormente.

"Alquilo-heteroarilo" se refiere a un radical que tiene un componente alquilo y un componente heteroarilo, donde el componente alquilo enlaza el componente heteroarilo al punto de unión. El componente alquilo es como se definió anteriormente, excepto que el componente alquilo es al menos divalente, un alquileno, para enlazarse al componente heteroarilo y al punto de unión. El componente alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C_{0-6}, C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{1-6}, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_{4-5}, C_{4-6} y C_{5-6}. En algunos casos, el componente alquilo puede estar ausente. El componente heteroarilo es como se define en la presente descripción.

"KRAS G12D" se refiere a la mutación G12D de la proteína KRAS, donde ácido aspártico reemplaza glicina en la posición de aminoácido 12.

"Inhibidor de KRAS G12D" se refiere a compuestos de la presente descripción, que incluyen compuestos de las Fórmulas J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), y (IIb-2)). Los compuestos modulan o inhiben parte o la totalidad de la actividad de KRAS G12D.

“Enfermedad o trastorno asociado con KRAS G12D” se refiere a enfermedades o trastornos asociados o mediados por o que tienen una mutación de KRAS G12D. Las enfermedades o trastornos representativos incluyen, pero no se limitan a, cáncer asociado con KRAS G12D.

“Oxo” se refiere al grupo (=O) u (O).

También se proporcionan sales, hidratos, solvatos, formas tautoméricas, polimorfos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente descripción. “Farmacéuticamente aceptable” o “fisiológicamente aceptable” se refiere a compuestos, sales, formulaciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una formulación farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

Los compuestos divulgados en la presente descripción pueden prepararse y/o formularse como sales farmacéuticamente aceptables o, cuando sea apropiado, como una base libre. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas de una forma de base libre de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada de la base libre. Estas sales pueden derivarse de bases o ácidos orgánicos o inorgánicos. Por ejemplo, un compuesto que contiene un nitrógeno básico puede prepararse como una sal farmacéuticamente aceptable poniendo en contacto el compuesto con un ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos no limitantes de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos,

benzoatos, clorobenzatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, y mandelatos. Se encuentran listas de otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en Remington: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21ª Edición, Lippincott Wiliams and Wilkins, Filadelfia, Pa., 2006.

Los ejemplos de ‘‘sales farmacéuticamente aceptables’’ de los compuestos divulgados en la presente descripción también incluyen sales derivadas de una base adecuada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en donde X es alquilo C_1–C_4). También se incluyen sales de adición básica, tales como sales de sodio o potasio.

También se proporcionan compuestos divulgados en la presente descripción o sales, isómeros, o una mezcla farmacéuticamente aceptable de estos, en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en el que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos divulgados en la presente descripción o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, o una mezcla de estos cuando se administran a un mamífero. *Ver, p. ej.,* Foster, ‘‘Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,’’ TRENDS PHARMACOL. SCI., 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan mediante medios muy conocidos en la técnica, por ejemplo, usando materiales de partida en los cuales uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos también incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, y ^{125}I, respectivamente. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios con tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos etiquetados isotópicamente de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), y (IIb-2), pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos como se establece a continuación usando un reactivo etiquetado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no etiquetado previamente usado.

Los compuestos de las modalidades divulgadas en la presente descripción, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-, o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente descripción pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémica y ópticamente pura. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (D)- y (L) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC, por sus siglas en inglés) quiral. Cuando

los compuestos divulgados en la presente descripción contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z. De la misma manera, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas. Cuando los compuestos están representados en su forma quiral, se entiende que la modalidad abarca, pero no se limita a, la forma enriquecida de manera diastereomérica o enantiomérica específica. Cuando la quiralidad no se especifica sino que está presente, se entiende que la modalidad está dirigida a la forma enriquecida de manera diastereomérica o enantiomérica específica; o una mezcla racémica o escalémica de tales compuestos. Como se usa en la presente descripción, ‘‘mezcla escalémica’’ es una mezcla de estereoisómeros en una relación distinta de 1:1.

‘‘Racemato’’ hace referencia a una mezcla de enantiómeros. La mezcla puede comprender cantidades iguales o desiguales de cada enantiómero.

‘‘Estereoisómero’’ y ‘‘estereoisómeros’’ hace referencia a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos pueden existir en forma estereoisomérica si poseen uno o más centros asimétricos o un enlace doble con sustitución asimétrica y, por lo tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. A menos que se indique lo contrario, la descripción pretende incluir estereoisómeros individuales, así como mezclas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son muy conocidos en la técnica (*ver, p. ej.*, el capítulo 4 de ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4.ª ed., J. March, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992).

Un ‘‘sujeto’’ o ‘‘paciente’’ pretende describir un ser humano o animal vertebrado que incluye un perro, gato, mascota de bolsillo, tití, caballo, vaca, cerdo,

oveja, cabra, elefante, jirafa, pollo, león, mono, búho, rata, ardilla, loris, y ratón. Una ‘‘mascota de bolsillo’’ se refiere a un grupo de animales vertebrados capaces de caber en el bolsillo de un abrigo cómodo tal como, por ejemplo, hámsteres, chinchillas, hurones, ratas, cobayas, jerbos, conejos y petauros del azúcar.

A menos que se definan de cualquier otra manera, todos los términos científicos y técnicos que se usan en la presente descripción tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica. Un guion al inicio o final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada trazada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. Una línea discontinua indica un enlace opcional. A menos que se requiera química o estructuralmente, no se indica o implica direccionalidad con el orden en que se escribe un grupo químico o el punto en el que está unido al resto de la molécula. Por ejemplo, el grupo ‘‘-SO_2CH_2-’’ es equivalente a ‘‘-CH_2SO_2-’’ y ambos pueden conectarse en cualquier dirección. Similarmente, un grupo ‘‘arilalquilo’’, por ejemplo, puede unirse al resto de la molécula en una porción arilo o alquilo del grupo. Un prefijo tal como ‘‘C_u-C_v’’ o ‘‘(C_u-C_v)’’ indica que el siguiente grupo tiene átomos de carbono de u a v. Por ejemplo, ‘‘alquilo C_{1-6}’’ y ‘‘ alquilo C_1-C_6’’ indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

A menos que se especifique de cualquier otra manera, los átomos de carbono de los compuestos de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), y (IIb-2), se pretende que tengan una valencia de cuatro. Si en algunas representaciones de estructura química, los átomos de carbono no tienen un número suficiente de variables unidas para producir una valencia de cuatro, se

debe asumir que los sustituyentes de carbono restantes necesarios para proporcionar una valencia de cuatro son hidrógeno.

"Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: (a) inhibir la enfermedad o afección (p. ej., disminuir uno o más síntomas que resultan de la enfermedad o afección, y/o disminuir el alcance de la enfermedad o afección); (b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (p. ej., estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o progresión de la enfermedad o afección, y/o prevenir o retrasar la propagación (p. ej., metástasis) de la enfermedad o afección); y/o (c) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de síntomas clínicos (p. ej., mejorar el estado patológico, proporcionar una remisión parcial o total de la enfermedad o afección, mejorar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia).

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en la presente descripción, es la cantidad de compuesto descrita en la presente descripción presente en una formulación descrita en la presente descripción que es necesaria para proporcionar un nivel deseado de fármaco en las secreciones y tejidos de las vías respiratorias y pulmones, o alternativamente, en el torrente sanguíneo de un sujeto que va a tratarse para dar una respuesta fisiológica anticipada o efecto biológico deseado cuando tal formulación se administra por la vía de administración elegida. La cantidad precisa dependerá de numerosos factores, por ejemplo, el compuesto particular descrito en la presente descripción, la actividad específica de la formulación, el dispositivo de suministro usado, las características físicas de la

formulación, el uso previsto, así como las consideraciones del sujeto, tal como son la gravedad del estado de la enfermedad, la cooperación del sujeto, etc., y que un experto en la técnica puede determinar fácilmente con base en la información proporcionada en la presente descripción. La expresión ‘‘cantidad terapéuticamente efectiva’’ o ‘‘cantidad efectiva’’ también significa cantidades que eliminan o reducen la carga viral y/o el depósito viral del sujeto.

‘‘Administrar’’ hace referencia a la administración oral, administración como un supositorio, contacto tópico, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal o subcutánea, administración intratecal o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, p. ej., una bomba miniosmótica, al sujeto. La administración puede realizarse de acuerdo con un programa que especifica la frecuencia de administración, la dosis para la administración, y otros factores.

‘‘Coadministración’’, como se usa en la presente descripción, hace referencia a la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos descritos en la presente descripción antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto descrito en la presente descripción en segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas modalidades, una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción se administra primero, seguida después de unos segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras modalidades, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción después de unos segundos o minutos. En algunas modalidades, una

dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción se administra primero, seguida, después de un período de horas (p. ej., de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras modalidades, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguida, después de un período de horas (p. ej., de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción. La coadministración de un compuesto descrito en la presente descripción con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en la presente descripción y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que las cantidades terapéuticamente efectivas de cada agente están presentes en el cuerpo del paciente.

‘‘Sujeto’’ se refiere a animales tales como mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y lo similar. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

‘‘Enfermedad’’ o ‘‘afección’’ se refiere a un estado de estado de salud de un paciente o sujeto capaz de ser tratado con un compuesto, composición farmacéutica, o método proporcionado en la presente descripción. La enfermedad puede ser autoinmune, inflamatoria, cáncer, infecciosa (p. ej., una infección viral), metabólica, de desarrollo, cardiovascular, hepática, intestinal, endocrina, neurológica, u otra enfermedad. En algunas modalidades, la enfermedad es cáncer (p. ej., cáncer de pulmón, cáncer de ovario, osteosarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de piel (p. ej., carcinoma de células de Merkel), cáncer testicular, leucemia, linfoma,

cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de mama, neuroblastoma).

"Cáncer" se refiere a todos los tipos de cáncer, neoplasias o tumores malignos que se encuentran en mamíferos, que incluyen leucemias, linfomas, melanomas, tumores neuroendocrinos, carcinomas y sarcomas. Los tipos de cáncer ilustrativos que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica, o método proporcionado en la presente descripción incluyen linfoma, sarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, tumor cerebral, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, mieloma, cáncer de tiroides, leucemia, cáncer de próstata, cáncer de mama (p. ej., triple negativo, ER positivo, ER negativo, resistente a quimioterapia, resistente a la herceptina, HER2 positivo, resistente a la doxorrubicina, resistente al tamoxifeno, carcinoma ductal, carcinoma lobulillar, primario, metastásico), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de hígado (p. ej., carcinoma hepatocelular), cáncer de pulmón (p. ej., carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas carcinoma de pulmón, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células grandes, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoide, sarcoma), glioblastoma multiforme, glioma, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, carcinoma de células escamosas (p. ej., cabeza, cuello, o esófago), cáncer colorrectal, leucemia, leucemia mieloide aguda, linfoma, linfoma de células B, o mieloma múltiple.

Los ejemplos adicionales incluyen cáncer de tiroides, sistema endocrino, cerebro, mama, cuello uterino, colon, cabeza y cuello, esófago, hígado, riñón, pulmón, pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma,

estómago, útero o meduloblastoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, rabdomiosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, cáncer, insulanoma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer de endometrio, cáncer de la corteza suprarrenal, neoplasias del páncreas endocrino o exocrino, cáncer medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer papilar de tiroides, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Paget de la mama, tumores filoides, carcinoma lobulillar, carcinoma ductal, cáncer de las células estrelladas del páncreas, cáncer de las células estrelladas del hígado, o cáncer de próstata.

"Leucemia" se refiere ampliamente a enfermedades malignas progresivas de los órganos hematopoyéticos y generalmente se caracteriza por una proliferación y desarrollo distorsionados de leucocitos y sus precursores en la sangre y la médula ósea. Generalmente, la leucemia se clasifica clínicamente en base a (1) la duración y el carácter de la enfermedad: aguda o crónica; (2) el tipo de célula implicada; mieloide (mielógeno), linfoide (linfógeno), o monocítico; y (3) el aumento o no aumento en el número de células anormales en la sangre leucémica o aleucémica (subleucémica). Las leucemias ilustrativas que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica, o método proporcionado en la presente descripción incluyen, por ejemplo, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crónica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células T adultas, leucemia aleucémica, leucemia leucocitémica, leucemia basófila, leucemia de células blásticas, leucemia bovina, leucemia mielocítica crónica,

leucemia cutis, leucemia embrionaria, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de células madre, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopénica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfogénica, leucemia linfoide, leucemia de células de linfosarcoma, leucemia de mastocitos, leucemia megacariocítica, leucemia micromieloblástica, leucemia monocítica, leucemia mieloblástica, leucemia mielocítica, leucemia granulocítica mieloide, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple, leucemia plasmacítica, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células madre, leucemia subleucémica, o leucemia de células indiferenciadas.

"Sarcoma" se refiere generalmente a un tumor que está compuesto por una sustancia como el tejido conectivo embrionario y generalmente está compuesto por células estrechamente empaquetadas incrustadas en una sustancia fibrilar u homogénea. Los sarcomas que pueden tratarse con un compuesto, una composición farmacéutica, o un método proporcionado en la presente descripción incluyen un condrosarcoma, fibrosarcoma, linfosarcoma, melanosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Abemethy, sarcoma adiposo, liposarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma ameloblástico, sarcoma botrioide, cloroma sarcoma, carcinoma corio, sarcoma embrionario, sarcoma tumoral de Wilms, sarcoma endometrial, sarcoma estromal, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico pigmentado múltiple idiopático, sarcoma inmunoblástico de células B, linfoma, sarcoma inmunoblástico de células T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma

de células de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, sarcoma de mesénquima maligno, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma serocístico, sarcoma sinovial, o sarcoma telangiectáltico.

"Melanoma" se refiere a un tumor que surge del sistema melanocítico de la piel y otros órganos. Los melanomas que pueden tratarse con un compuesto, una composición farmacéutica, o un método proporcionado en la presente descripción incluyen, por ejemplo, melanoma acral-lentiginoso, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma de Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma léntigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungal, o melanoma de extensión superficial.

"Carcinoma" se refiere a un nuevo crecimiento maligno compuesto de células epiteliales que tienden a infiltrarse en los tejidos circundantes y dar lugar a metástasis. Los carcinomas ilustrativos que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica, o método proporcionado en la presente descripción incluyen, por ejemplo, carcinoma medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides familiar, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenoquístico, carcinoma adenoide quístico, carcinoma adenomatoso, carcinoma de la corteza suprarrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de células basales, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma basoescamoso, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogénico, carcinoma cerebriforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriónico, carcinoma coloide, carcinoma de comedo, carcinoma de cuerpo, carcinoma cribiforme, carcinoma en coraza, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma de conducto, ductal carcinoma, carcinoma duro, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloide, carcinoma epiermoide, carcinoma epitelial adenoides,

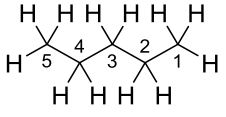
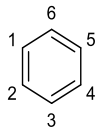
carcinoma exofítico, carcinoma ex ulcere, carcinoma fibroso, carcinoma gelatiniforni, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células granulosas, carcinoma de matriz pilosa, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Hurthle, carcinoma hialino, carcinoma hipernefroide, carcinoma embrionario infantil, carcinoma in situ, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de células de Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lenticular, carcinoma lipomatoso, carcinoma lobulillar, carcinoma linfoepitelial, carcinoma medullare, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma molle, carcinoma mucinoso, carcinoma muciparum, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma de mucosum, carcinoma mucoso, carcinoma mixomatodo, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células en avena, carcinoma osificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma de células espinosas, carcinoma pultáceo, carcinoma de células renales de riñón, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatodes, carcinoma schneideriano, carcinoma escirroso, carcinoma escroto, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma simple, carcinoma de células pequeñas, carcinoma solanoide, carcinoma de células esferoidales, carcinoma de células fusiformes, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma de cuerda, carcinoma telangiectásico, carcinoma telangiectodes, transicional carcinoma de células, carcinoma de tuberosum, carcinoma tubular, carcinoma tuberoso, carcinoma verrugoso, o carcinoma velloso.

“Metástasis”, “metastásico” y “cáncer metastásico” pueden usarse indistintamente y se refieren a la propagación de una enfermedad o trastorno proliferativo, p. ej., cáncer, de un órgano u otro órgano o parte del cuerpo no

adyacente. El cáncer se produce en un sitio de origen, p. ej., mama, cuyo sitio se denomina tumor primario, p. ej., cáncer de mama primario. Algunas células cancerosas en el tumor primario o en el sitio de origen adquieren la capacidad de penetrar e infiltrarse en el tejido normal circundante en el área local y/o la capacidad de penetrar las paredes del sistema linfático o del sistema vascular que circula a través del sistema hacia otros sitios y tejidos en el cuerpo. Un segundo tumor clínicamente detectable formado a partir de células cancerosas de un tumor primario se denomina tumor metastásico o secundario. Cuando las células cancerosas hacen metástasis, se supone que el tumor metastásico y sus células son similares a las del tumor original. Por lo tanto, si el cáncer de pulmón hace metástasis en la mama, el tumor secundario en el sitio de la mama consiste en células pulmonares anormales y no células de mama anormales. El tumor secundario en la mama se denomina cáncer de pulmón metastásico. Por lo tanto, la frase ‘‘cáncer metastásico’’ se refiere a una enfermedad en la que un sujeto tiene o tuvo un tumor primario y tiene uno o más tumores secundarios. Las frases ‘‘cáncer no metastásico’’ o ‘‘sujetos con cáncer que no es metastásico’’ se refieren a enfermedades en las que los sujetos tienen un tumor primario pero no uno o más tumores secundarios. Por ejemplo, el cáncer de pulmón metastásico se refiere a una enfermedad en un sujeto con o con antecedentes de un tumor pulmonar primario y con uno o más tumores secundarios en una segunda ubicación o múltiples ubicaciones, p. ej., en la mama.

‘‘Asociadas’’ o ‘‘asociadas con’’ en el contexto de una sustancia o actividad o función de una sustancia asociada con una enfermedad (p. ej., diabetes, cáncer (p. ej., cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer metastásico, melanoma, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, carcinoma de células

escamosas (p. ej., cabeza, cuello o esófago), cáncer colorrectal, leucemia, leucemia mieloide aguda, linfoma, linfoma de células B, o mieloma múltiple) significa que la enfermedad (p. ej., cáncer de pulmón, cáncer de ovario cáncer, osteosarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de piel (p. ej., carcinoma de células de Merkel), cáncer de testículo, leucemia, linfoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de mama cáncer, neuroblastoma) es causado por (total o parcialmente), o un síntoma de la enfermedad es causado por (total o parcialmente) la sustancia o la actividad o función de la sustancia.

El término "carbonos adyacentes", como se usa en la presente descripción, se refiere a átomos de carbono consecutivos que se unen directamente entre sí. Por ejemplo, en  , C_1 y C_2 son carbonos adyacentes, C_2 y C_3 son carbonos adyacentes, C_3 y C_4 son carbonos adyacentes, y C_4 y C_5 son carbonos adyacentes. Similarmente, en  C_1 y C_2 son carbonos adyacentes, C_2 y C_3 son carbonos adyacentes, C_3 y C_4 son carbonos adyacentes, y C_4 y C_5 son carbonos adyacentes, C_5 y C_6 son carbonos adyacentes y C_6 y C_1 son carbonos adyacentes.

"Solvato", como se usa en la presente descripción, hace referencia al resultado de la interacción de un solvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos descritos en la presente descripción. También se proporcionan hidratos de los compuestos descritos en la presente descripción.

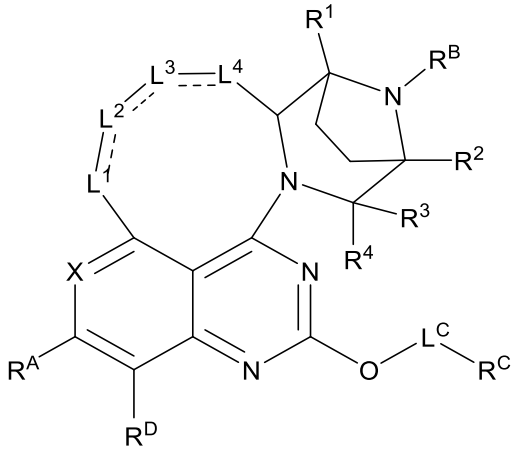
“Profármaco”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un derivado de un fármaco que al administrarse al cuerpo humano se convierte en el fármaco parental de acuerdo con alguna ruta química o enzimática.

Como se usa en la presente descripción, “portador farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye, pero no se limita a, todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y combinaciones de estos. El uso de portadores farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables para sustancias activas farmacéuticamente es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las formulaciones terapéuticas. También pueden incorporarse ingredientes activos suplementarios en las formulaciones. El (los) portador(es) deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de estos.

III. Compuestos

En la presente descripción se describen, entre otras cosas, compuestos de las Fórmulas J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), y (IIb-2). En algunas modalidades, los compuestos de las Fórmulas J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), y (IIb-2) son profármacos.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula J:



Fórmula J,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde

X es N, CH, o CR^x;

R^x es alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-3}, tioalquilo C_{1-3}, -CN, $(CH_2)_mCN$, halo, haloalquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{3-6};

m es 0, 1, 2, o 3;

R^1, R^2, R^3, y R^4 son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_3;

L^1 es O, S, $CR^{1a}R^{1b}$, $C(=CR^{1c}R^{1d})$, C(=O), o $-C(R^{1e})=$;

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -OH, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{1a} y R^{1b} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 heteroátomo que es O, en donde cada cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{1x};

R^{1c} y R^{1d} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{1c} y R^{1d} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 heteroátomo que es O, en donde cada cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{1x};

R^{1e} es H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

cada R^{1x} es independientemente alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, u -OH;

L^2 está ausente, O, S, $CR^{2a}R^{2b}$, $C(=CR^{2c}R^{2d})$, C(=O), o $=C(R^{2e})$-, de manera que cuando L^2 es O o S, entonces L^1 es $CR^{1a}R^{1b}$;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -OH, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{2a} y R^{2b} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{1b} y R^{2b} pueden combinarse con los átomos al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6, un heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, o un heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{2x};

R^{2c} y R^{2d} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

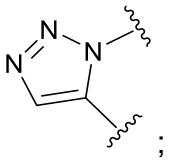
alternativamente, R^{2c} y R^{2d} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 3 a 6 miembros que

tiene 1 heteroátomo que es O, en donde cada cicloalquilo y heterociclilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{2x};

R^{2e} es H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{1e} y R^{2e} pueden combinarse con los átomos al que se unen para formar un cicloalquilo C_5-C_6, un heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, o un heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{2x};

cada R^{2x} es independientemente alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, u -OH;

alternativamente L^1 y L^2 pueden combinarse para formar  ;

L^3 está ausente, $CR^{3a}R^{3b}$, $C(=CR^{3c}R^{3d})$, C(=O), o $=C(R^{3e})$-;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -OH, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{3a} y R^{3b} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{3a} y R^{3b} pueden combinarse con los átomos a los que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6;

R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{3c} y R^{3d} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 3 a 6 miembros que

tiene 1 heteroátomo que es O, en donde cada cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{3x};

cada R^{3x} es independientemente alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, u -OH;

R^{3e} es H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{2e} y R^{3e} pueden combinarse con los átomos al que se unen para formar un cicloalquilo C_5-C_6, un heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, o un heteroarilo de 5 a 14 miembros;

L^4 está ausente, $CR^{4a}R^{4b}$, $C(=CR^{4c}R^{4d})$, C(=O), o $=C(R^{4e})$-;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6,-OH, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{4a} y R^{4b} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{3b} y R^{4b} pueden combinarse con los átomos a los que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6;

R^{4c} y R^{4d} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{4c} y R^{4d} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 heteroátomo que es O, en donde cada cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{4x};

cada R^{4x} es independientemente alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, u -OH;

R^{4e} es H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{3e} y R^{4e} pueden combinarse con los átomos a los que se unen para formar un cicloalquilo C_5-C_6;

de manera que L^2 es $=C(R^{2e})-$ entonces L^1 es $-C(R^{1e})=$ o L^3 es $=C(R^{3e})-$, y cuando L^3 es $=C(R^{3e})-$ entonces L^2 es $=C(R^{2e})-$ o L^4 es $=C(R^{4e})-$; R^A es fenilo, naftilo, o un heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde R^A se sustituye con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 R^{A2};

cada R^{A2} es independientemente -OH, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_{10}, hidroxialquilo C_1-C_{10}, alcoxialquilo C_2-C_{10}, alquilo C_1-C_6-$N(R^{A2a})(R^{A2b})$, tioalquilo C_1-C_{10}, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, $-C(O)R^{A2a}$, $-C(O)OR^{A2a}$, $-OC(O)R^{A2a}$, $-OC(O)OR^{A2a}$, $-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$, $-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})$, $-OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$, $-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})$, oxo, $-OR^{A2a}$, $-SR^{A2a}$, $-S(O)_2R^{A2a}$, $-S(O)_2OR^{A2a}$, $-N(R^{A2a})(R^{A2b})$, -(alquilo C_0-C_3)-SF_5, $-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})$, cicloalquilo C_3-C_8, -(alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_8), heterociclilo de 3 a 14 miembros, -(alquilo C_1-C_6)-(heterociclilo de 3 a 14 miembros), arilo C_6-C_{14}, -(alquilo C_1-C_6)-(arilo C_6-C_{14}), heterociclilo de 5 a 14 miembros, o -(alquilo C_1-C_6)-(heterociclilo de 5 a 14 miembros), en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, hidroxialquilo, y haloalquilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{A3}, y en donde cada cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, heterociclilo, alquil-heterociclilo, arilo, alquil-arilo, heteroarilo, y alquil-heteroarilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{A4};

cada R^{A2a} y R^{A2b} es independientemente H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_8;

cada R^{A3} es independientemente halo, -CN, $-OR^{A3a}$, $-SR^{A3a}$, $-N(R^{A3a})(R^{A3b})$, cicloalquilo C_3-C_8, o heteroarilo de 5 a 14 miembros;

cada R^{A3a} y R^{A3b} es independientemente H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_8;

cada R^{A4} es independientemente alcoxi C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxialquilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, -(alquilo C_1-C_6)-(arilo C_6-C_{10}), halo, -CN, -OH, o -N(R^{A4a})(R^{A4b});

cada R^{A4a} y R^{A4b} es independientemente H o alquilo C_1-C_6;

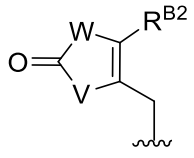
alternativamente, dos R^{A2} pueden combinarse para formar un cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, un heterociclilo de 3 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 14 miembros en dos átomos adyacentes en R^A, en donde cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{A5};

cada R^{A5} es independientemente alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, o cicloalquilo C_3-C_8;

R^B es H o R^{B1};

en donde cuando R^B es H, entonces al menos un R^{A2} es –OR^{A2x};

R^{B1} y R^{A2x} son cada uno independientemente:



;

W y V son cada uno independientemente NR^{B2}, O o S;

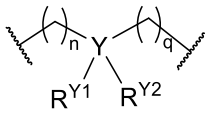
cada R^{B2} es independientemente alquilo C_1-C_{12}, alcoxi C_1-C_6, alcoxialquilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6-N(R^{B2a})(R^{B2b}), tioalquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, o heteroarilo de 5- a 14-

miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14} o heteroarilo de 5- a 14- miembros se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{B2c};

cada R^{B2a} y R^{B2b} es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_8;

cada R^{B2c} es independientemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alcoxialquilo C_2-C_6, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, oxo, -OH, -CN, o cicloalquilo C_3-C_{10};

L^C es un enlace o



;

Y es C o Si;

n es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, 2, o 3;

R^{Y1} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{Y2} es H o alquilo C_1-C_3;

alternativamente, R^{Y1} y R^{Y2} se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3-10 miembros;

R^C es H, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxialquilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -NH_2, -NHR^{C1}, -$N(R^{C1})_2$, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_6-C_{14}, o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_6-C_{14}, y heteroarilo 3 a 14 miembros, se sustituye con 0, 1, 2, 3, o 4 R^{C3};

cada R^{C1} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6;

cada R^{C3} es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_8, alcoxialquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, halo, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-$N(R^{C3a})(R^{C3b})$, -CN, $-C(O)R^{C3a}$, $-C(O)OR^{C3a}$, $-C(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$, $-N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b})$, $-OC(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$, $-N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b})$, $=CH_2$, =CHF, $=CF_2$, oxo, $-OR^{C3a}$, $-SR^{C3a}$, $-N(R^{C3a})(R^{C3b})$, $-N_3$, SF_5, cicloalquilo C_3-C_8, -(alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_8), heterociclilo de 3 a 10 miembros, -(alquilo C_1-C_6)-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), arilo C_6-C_{10}, -(alquilo C_1-C_6)-(arilo C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -(alquilo C_1-C_6)-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 -CN, $-C(O)OR^{C3a1}$, $-C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$, $-N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2})$, $-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$, $-OR^{C3a1}$, $-SR^{C3a1}$, N_3, SF_5, o heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido con 0, 1, 2, o 3 R^{C3a2}, cada cicloalquilo, alquilo-cicloalquilo, alquilo-heterociclilo, arilo, alquilo, arilo, heteroarilo, y alquilo-heteroarilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 halo, -CN, o R^{C3a2}, cada alquenilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 halo, y cada alcoxialquilo y alquinilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido con 0 o 1 haloalquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{C3a} y R^{C3b} es independientemente H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo de 3 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada arilo y heteroarilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 halo, -CN, o R^{C3a2};

alternativamente, R^{C3a} y R^{C3b} junto con el N al que se unen forman un heterociclo de 3 a 8 miembros;

cada R^{C3a1} y R^{C3a2} es independientemente alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, -(alquilo C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_8), heterociclilo de 3 a

10 miembros, -(alquilo C_1-C_3)-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), arilo C_6-C_{10}, -(alquilo C_1-C_3)-(arilo C_6-C_{10}), -(alquinilo C_2-C_4)-(arilo C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 a 10 miembros, -(alquilo C_1-C_3)-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), o SF_5, en donde cada cicloalquilo, alquilo-cicloalquilo, heterociclilo, alquilo-heterociclilo, arilo, alquilo-arilo, alquinilo-arilo, heteroarilo, y alquilo-heteroarilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 halo, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, o SF_5;

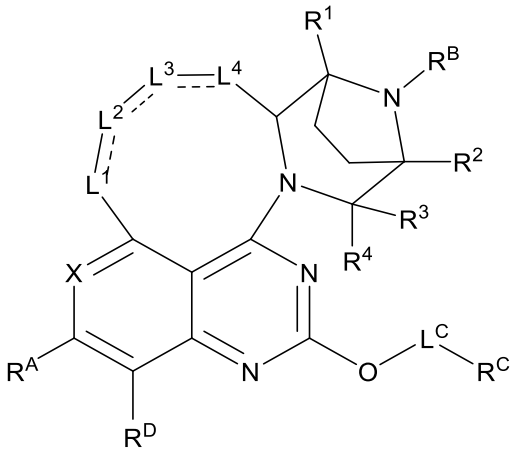
alternativamente, R^{C3a1} y R^{C3a2} junto con el N al que se unen forman un heterociclo de 3 a 8 miembros;

R^D es halo;

cada heterociclilo tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S, y Si; y

cada heteroarilo tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula J:



Fórmula J,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde

X es N, CH, o CR^x;

R^x es alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-3}, tioalquilo C_{1-3}, -CN, $(CH_2)_mCN$, halo, haloalquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{3-6};

m es 0, 1, 2, o 3;

R^1, R^2, R^3, y R^4 son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_3;

L^1 es O, S, $CR^{1a}R^{1b}$, $C(=CR^{1c}R^{1d})$, C(=O), o $-C(R^{1e})=$;

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -OH, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{1a} y R^{1b} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 heteroátomo que es O, en donde cada cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{1x};

R^{1c} y R^{1d} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{1c} y R^{1d} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 heteroátomo que es O, en donde cada cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{1x};

R^{1e} es H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

cada R^{1x} es independientemente alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, u -OH;

L^2 está ausente, O, S, $CR^{2a}R^{2b}$, $C(=CR^{2c}R^{2d})$, C(=O), o $=C(R^{2e})$-, de manera que cuando L^2 es O o S, entonces L^1 es $CR^{1a}R^{1b}$;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -OH, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{2a} y R^{2b} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{1b} y R^{2b} pueden combinarse con los átomos al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6, un heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, o un heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{2x};

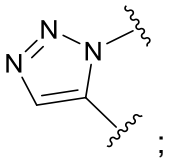
R^{2c} y R^{2d} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{2c} y R^{2d} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 heteroátomo que es O, en donde cada cicloalquilo y heterociclilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{2x};

R^{2e} es H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{1e} y R^{2e} pueden combinarse con los átomos al que se unen para formar un cicloalquilo C_5-C_6, un heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, o un heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{2x};

cada R^{2x} es independientemente alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, u -OH;

alternativamente L^1 y L^2 pueden combinarse para formar  ;

L^3 está ausente, $CR^{3a}R^{3b}$, $C(=CR^{3c}R^{3d})$, C(=O), o $=C(R^{3e})$-;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -OH, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{3a} y R^{3b} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{3a} y R^{3b} pueden combinarse con los átomos a los que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6;

R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{3c} y R^{3d} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 heteroátomo que es O, en donde cada cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{3x};

cada R^{3x} es independientemente alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, u -OH;

R^{3e} es H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{2e} y R^{3e} pueden combinarse con los átomos al que se unen para formar un cicloalquilo C_5-C_6, un heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, o un heteroarilo de 5 a 14 miembros;

L^4 está ausente, $CR^{4a}R^{4b}$, $C(=CR^{4c}R^{4d})$, C(=O), o $=C(R^{4e})$-;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6,-OH, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{4a} y R^{4b} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{3b} y R^{4b} pueden combinarse con los átomos a los que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6;

R^{4c} y R^{4d} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{4c} y R^{4d} pueden combinarse con el átomo al que se unen para formar un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 heteroátomo que es O, en donde cada cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{4x};

cada R^{4x} es independientemente alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, u -OH;

R^{4e} es H, alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, cianoalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_6;

alternativamente, R^{3e} y R^{4e} pueden combinarse con los átomos a los que se unen para formar un cicloalquilo C_5-C_6;

de manera que L^2 es $=C(R^{2e})$- entonces L^1 es $–C(R^{1e})=$ o L^3 es $=C(R^{3e})$-, y cuando L^3 es $=C(R^{3e})$- entonces L^2 es $=C(R^{2e})$- o L^4 es $=C(R^{4e})$-;

R^A es fenilo, naftilo, o un heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde R^A se sustituye con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 R^{A2};

cada R^{A2} es independientemente -OH, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_{10}, hidroxialquilo C_1-C_{10}, alcoxialquilo C_2-C_{10}, alquilo C_1-C_6-$N(R^{A2a})(R^{A2b})$, tioalquilo C_1-C_{10}, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, $-C(O)R^{A2a}$, -

$C(O)OR^{A2a}$, $-OC(O)R^{A2a}$, $-OC(O)OR^{A2a}$, $-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$, $-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})$, $-OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$, $-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})$, oxo, $-OR^{A2a}$, $-SR^{A2a}$, $-S(O)_2R^{A2a}$, $-S(O)_2OR^{A2a}$, $-N(R^{A2a})(R^{A2b})$, -(alquilo C_0-C_3)-SF_5, $-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})$, cicloalquilo C_3-C_8, -(alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_8), heterociclilo de 3 a 14 miembros, -(alquilo C_1-C_6)-(heterociclilo de 3 a 14 miembros), arilo C_6-C_{14}, -(alquilo C_1-C_6)-(arilo C_6-C_{14}), heterociclilo de 5 a 14 miembros, o -(alquilo C_1-C_6)-(heterociclilo de 5 a 14 miembros), en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, hidroxialquilo, y haloalquilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{A3}, y en donde cada cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, heterociclilo, alquil-heterociclilo, arilo, alquil-arilo, heteroarilo, y alquil-heteroarilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{A4};

cada R^{A2a} y R^{A2b} es independientemente H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_8;

cada R^{A3} es independientemente halo, -CN, $-OR^{A3a}$, $-SR^{A3a}$, $-N(R^{A3a})(R^{A3b})$, cicloalquilo C_3-C_8, o heteroarilo de 5 a 14 miembros;

cada R^{A3a} y R^{A3b} es independientemente H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_8;

cada R^{A4} es independientemente alcoxi C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxialquilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, -(alquilo C_1-C_6)-(arilo C_6-C_{10}), halo, -CN, -OH, o $-N(R^{A4a})(R^{A4b})$;

cada R^{A4a} y R^{A4b} es independientemente H o alquilo C_1-C_6;

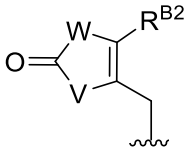
alternativamente, dos R^{A2} pueden combinarse para formar un cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, un heterociclilo de 3 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 14 miembros en dos átomos adyacentes en R^A, en donde cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{A5};

cada R^{A5} es independientemente alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN, o cicloalquilo C_3-C_8;

R^B es H o R^{B1};

en donde cuando R^B es H, entonces al menos un R^{A2} es $–OR^{A2x}$;

R^{B1} y R^{A2x} son cada uno independientemente:



;

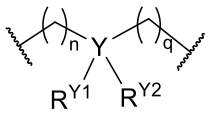
W y V son cada uno independientemente NR^{B2}, O o S;

cada R^{B2} es independientemente alquilo C_1-C_{12}, alcoxi C_1-C_6, alcoxialquilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6-$N(R^{B2a})(R^{B2b})$, tioalquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, o heteroarilo de 5- a 14-miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14} o heteroarilo de 5- a 14- miembros se sustituyen con 0, 1, 2, o 3 R^{B2c};

cada R^{B2a} y R^{B2b} es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_8;

cada R^{B2c} es independientemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alcoxialquilo C_2-C_6, halo, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, oxo, -OH, -CN, o cicloalquilo C_3-C_{10};

L^C es un enlace o



;

Y es C o Si;

n es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, 2, o 3;

R^{Y1} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{Y2} es H o alquilo C_1-C_3;

alternativamente, R^{Y1} y R^{Y2} se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3-10 miembros;

R^C es H, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxialquilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -NH_2, -NHR^{C1}, -$N(R^{C1})_2$, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_6-C_{14}, o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_6-C_{14}, y heteroarilo 3 a 14 miembros, se sustituye con 0, 1, 2, 3, o 4 R^{C3};

cada R^{C1} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6;

cada R^{C3} es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_8, alcoxialquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, halo, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-$N(R^{C3a})(R^{C3b})$, -CN, -$C(O)R^{C3a}$, -$C(O)OR^{C3a}$, -$C(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$, -$N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b})$, -$OC(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$, -$N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b})$, =CH_2, =CF_2, oxo, -OR^{C3a}, -SR^{C3a}, -$N(R^{C3a})(R^{C3b})$, -N_3, SF_5, cicloalquilo C_3-C_8, -(alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_8), heterociclilo de 3 a 10 miembros, -(alquilo C_1-C_6)-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), arilo C_6-C_{10}, -(alquilo C_1-C_6)-(arilo C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -(alquilo C_1-C_6)-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 -CN, -$C(O)OR^{C3a1}$, -$C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$, -$N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2})$, -$OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$, -$OR^{C3a1}$, -$SR^{C3a1}$, N_3, SF_5, o heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido con 0, 1, 2, o 3 R^{C3a2}, cada cicloalquilo, alquilo-

cicloalquilo, alquilo-heterociclilo, arilo, alquilo, arilo, heteroarilo, y alquilo-heteroarilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 halo, -CN, o R^{C3a2}, cada alquenilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 halo, y cada alcoxialquilo y alquinilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido con 0 o 1 haloalquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{C3a} y R^{C3b} es independientemente H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo de 3 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada arilo y heteroarilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 halo, -CN, o R^{C3a2};

alternativamente, R^{C3a} y R^{C3b} junto con el N al que se unen forman un heterociclo de 3 a 8 miembros;

cada R^{C3a1} y R^{C3a2} es independientemente alquilo C_1-C_3, halo, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, -(alquilo C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_8), heterociclilo de 3 a 10 miembros, -(alquilo C_1-C_3)-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), arilo C_6-C_{10}, -(alquilo C_1-C_3)-(arilo C_6-C_{10}), -(alquinilo C_2-C_4)-(arilo C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 a 10 miembros, -(alquilo C_1-C_3)-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), o SF_5, en donde cada cicloalquilo, alquilo-cicloalquilo, heterociclilo, alquilo-heterociclilo, arilo, alquilo-arilo, alquinilo-arilo, heteroarilo, y alquilo-heteroarilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 halo, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, o SF_5;

alternativamente, R^{C3a1} y R^{C3a2} junto con el N al que se unen forman un heterociclo de 3 a 8 miembros;

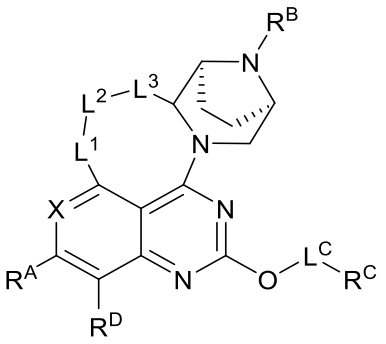
R^D es halo;

cada heterociclilo tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S, y Si; y

cada heteroarilo tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S.

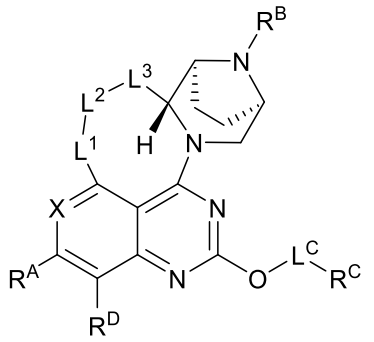
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, en donde R^1, R^2, R^3, y R^4 son cada uno independientemente H o metilo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, en donde uno de dos de R^1, R^2, R^3 y R^4 son metilo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, en donde R^1 y R^2 son metilo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, en donde R^1, R^2, R^3, y R^4 son cada uno H.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de la Fórmula (I-1):



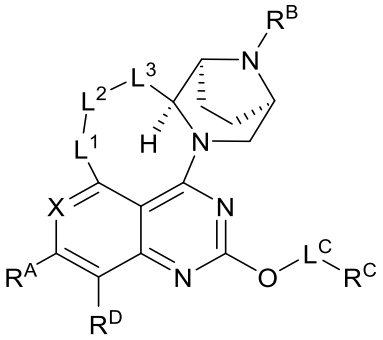
(I-1).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J o I-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de la Fórmula (I-2):



(I-2).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J o I-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de la Fórmula (I-3):



(I-3).

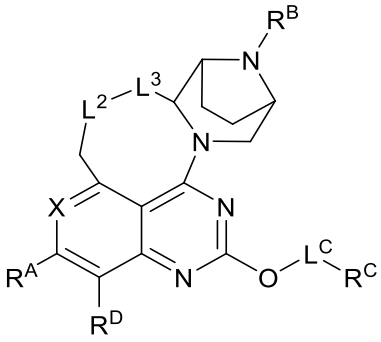
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es N. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es CH. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, en donde X es CR^x, en donde R^x es $(CH_2)_mCN$, y m es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es CR^x, en donde R^x es CH_2CN. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es CR^x, en donde R^x es halo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula JJ, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es C-F. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es C-Cl.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, o I-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^1 es CHR^{1b}. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, o I-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^1 es CH_2. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, o I-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^1 es $CH(CH_3)$. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, o I-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, o halo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, o I-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{1b} es alquilo

C_1-C_3 o halo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2 o I-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{1b} es H o metilo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2 o I-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{1b} es H. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2 o I-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{1b} es metilo.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2 o I-3, o, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de la Fórmula (Ib):



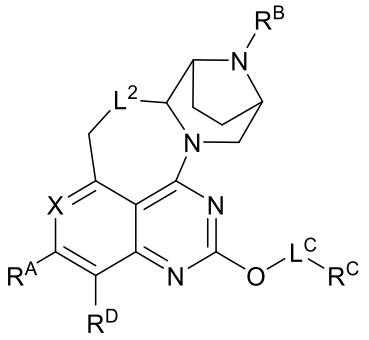
(Ib).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, I-3 o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_3, halo, o haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, I-3 o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^2 es CHR^{2b}. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, I-3 o (Ib), o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{2b} es alquilo H o C_1-C_3. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, I-3 o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{2b} es H. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, I-3 o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{2b} es alquilo C_1-C_3. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, I-3 o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{2b} es metilo.

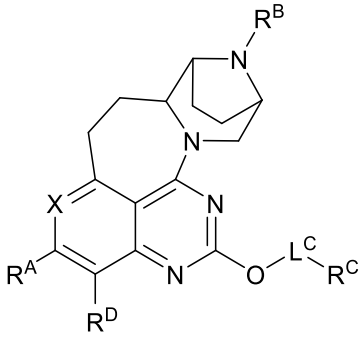
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, I-3 o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^3 es un enlace.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, I-3 o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de la Fórmula (IIb):



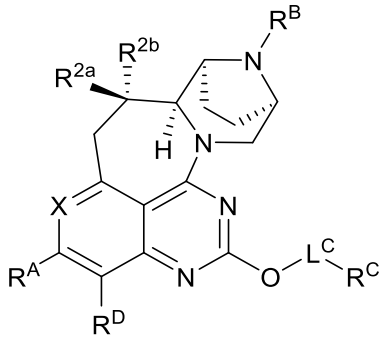
(IIb).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, I-3, (Ib) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de la Fórmula (IIb-1):



(IIb-1).

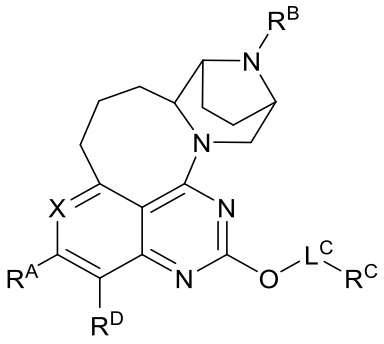
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, I-3, (Ib) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de la Fórmula (IIb-2):



(IIb-2).

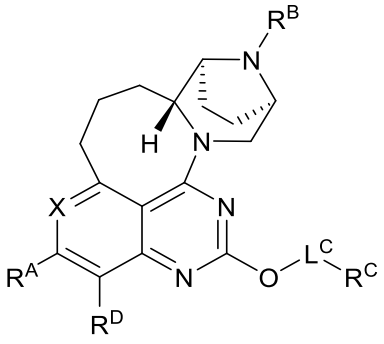
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, I-3 o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^3 es $CR^{3a}R^{3b}$. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, I-3 o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{3a} y R^{3b} son H

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, I-3 o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de la Fórmula (Ib-1):



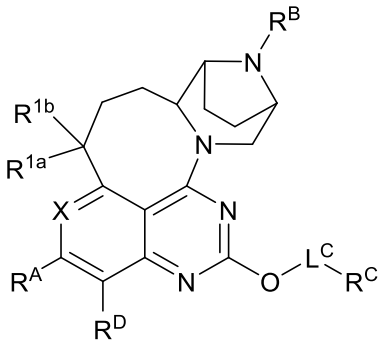
(Ib-1).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, I-3, Ib o Ib-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de la Fórmula (IIb-2):



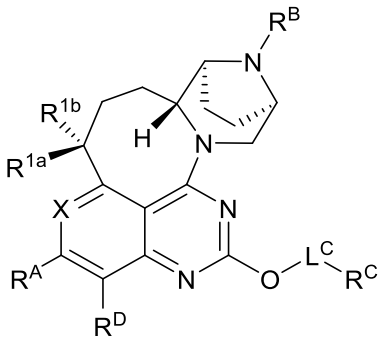
(Ib-2).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, I-3, Ib, o Ib-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de la Fórmula (Ib-3):



(Ib-3).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, I-1, I-2, I-3, Ib o Ib-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de la Fórmula (IIb-4):



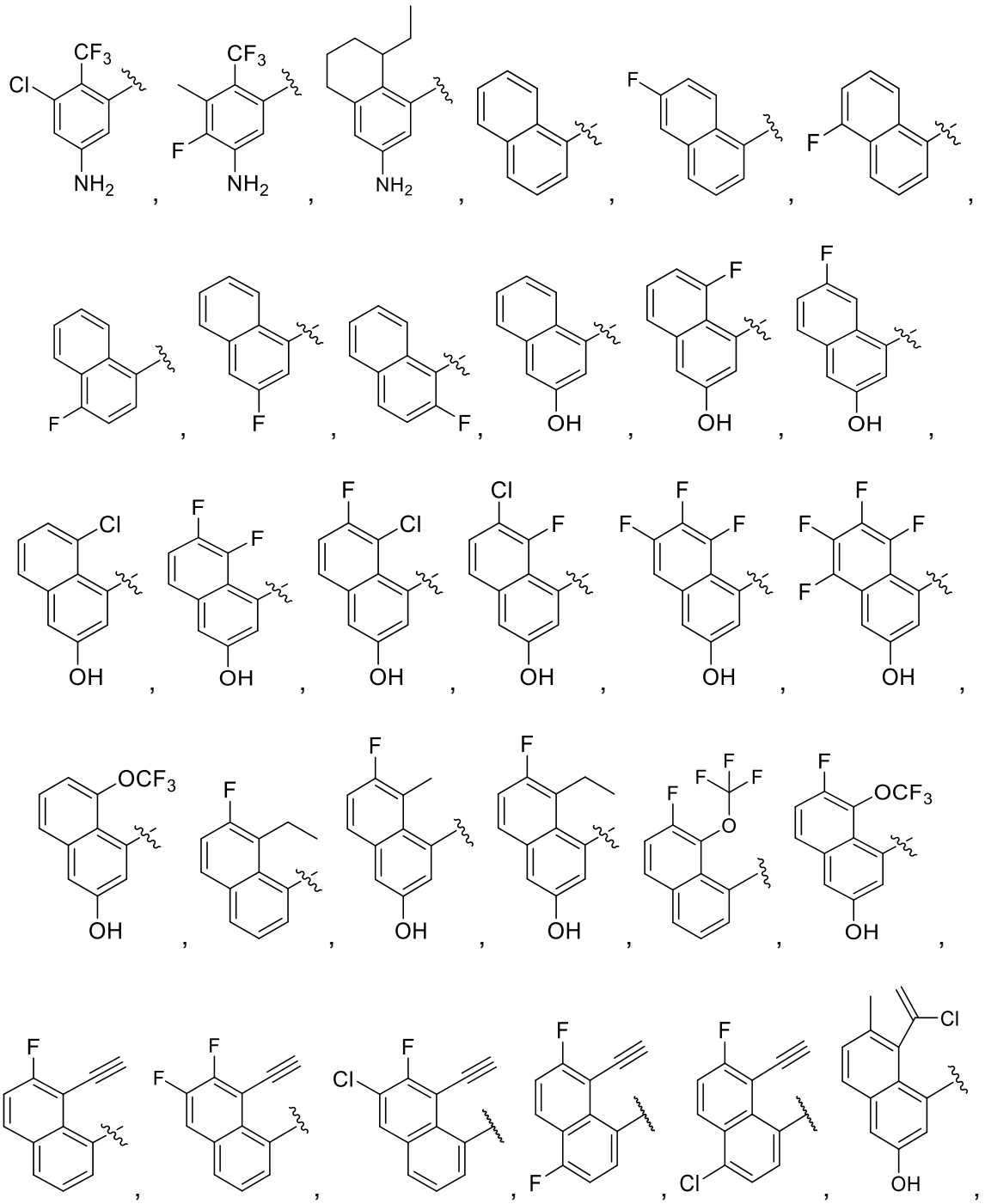
(Ib-4).

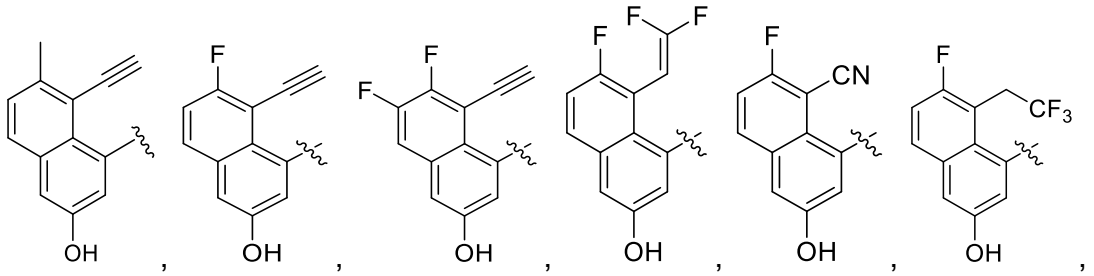
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es fenilo sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 R^{A2}. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es fenilo sustituido con 0, 1, o 2 R^{A2}. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J,

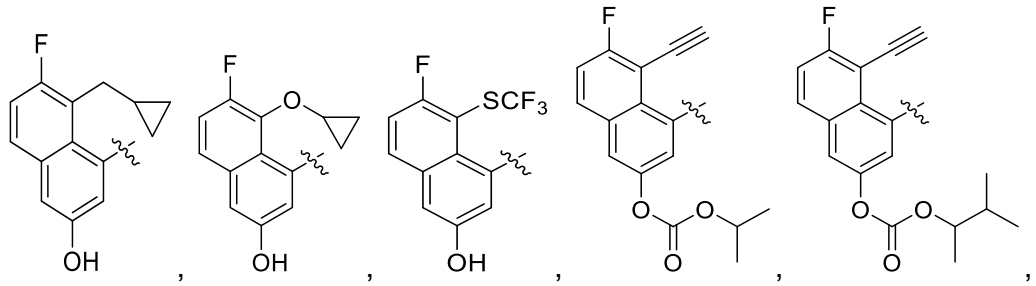
(I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es naftilo sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 R^{A2}. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es naftilo sustituido con 2, 1, o 3 R^{A2}. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es piridilo, benzotienilo, benzotiazolilo o isoquinolinilo, cada uno sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 R^{A2}.

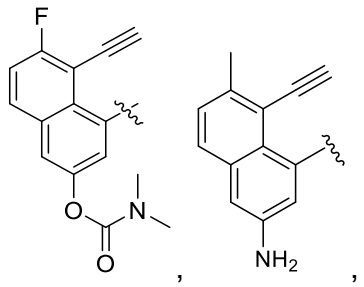
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{A2} es independientemente alquilo C_1-C_6, -OH, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halo, haloalquilo C_1-C_6,-OR^{A2a}, -SR^{A2a}, o-(alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_8), en donde cada alquenilo se sustituye con 0, 1, 2 o 3 R^{A3}; cada R^{A2a} es independientemente haloalquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_8; y cada R^{A3} es independientemente halo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{A2} es independientemente Me, -OH, -$C(Cl)=CH_2$, -$CH=CHF_2$, -C≡CH, F, Cl, -CH_2CF_3, -OCF_3, -O-ciclopropilo, -SCF_3, o –CH_2-ciclopropilo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{A2} es independientemente -OH, NH_2, -C≡CH, F, o -CH_2CH_3.

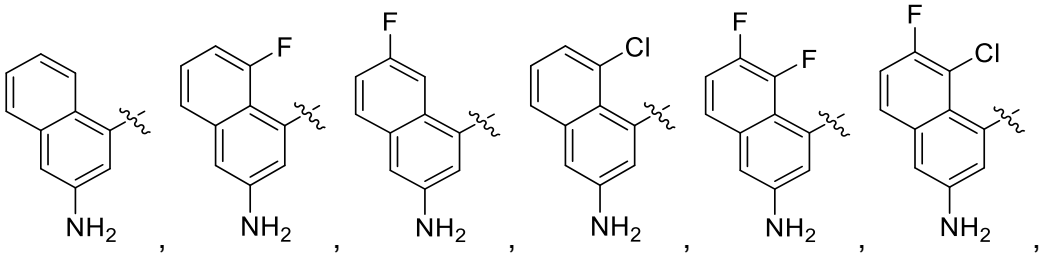
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es

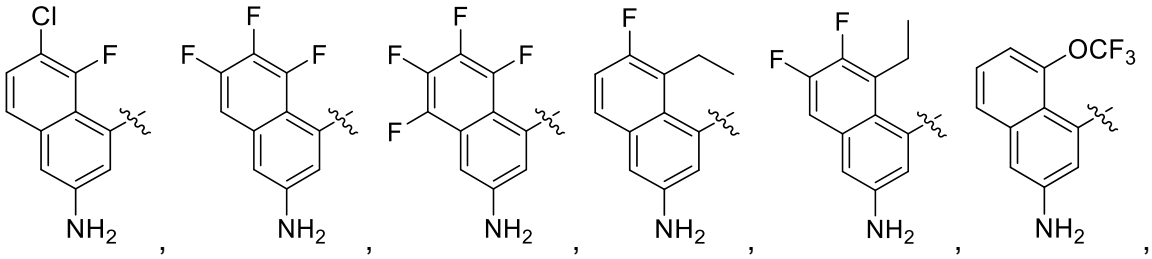


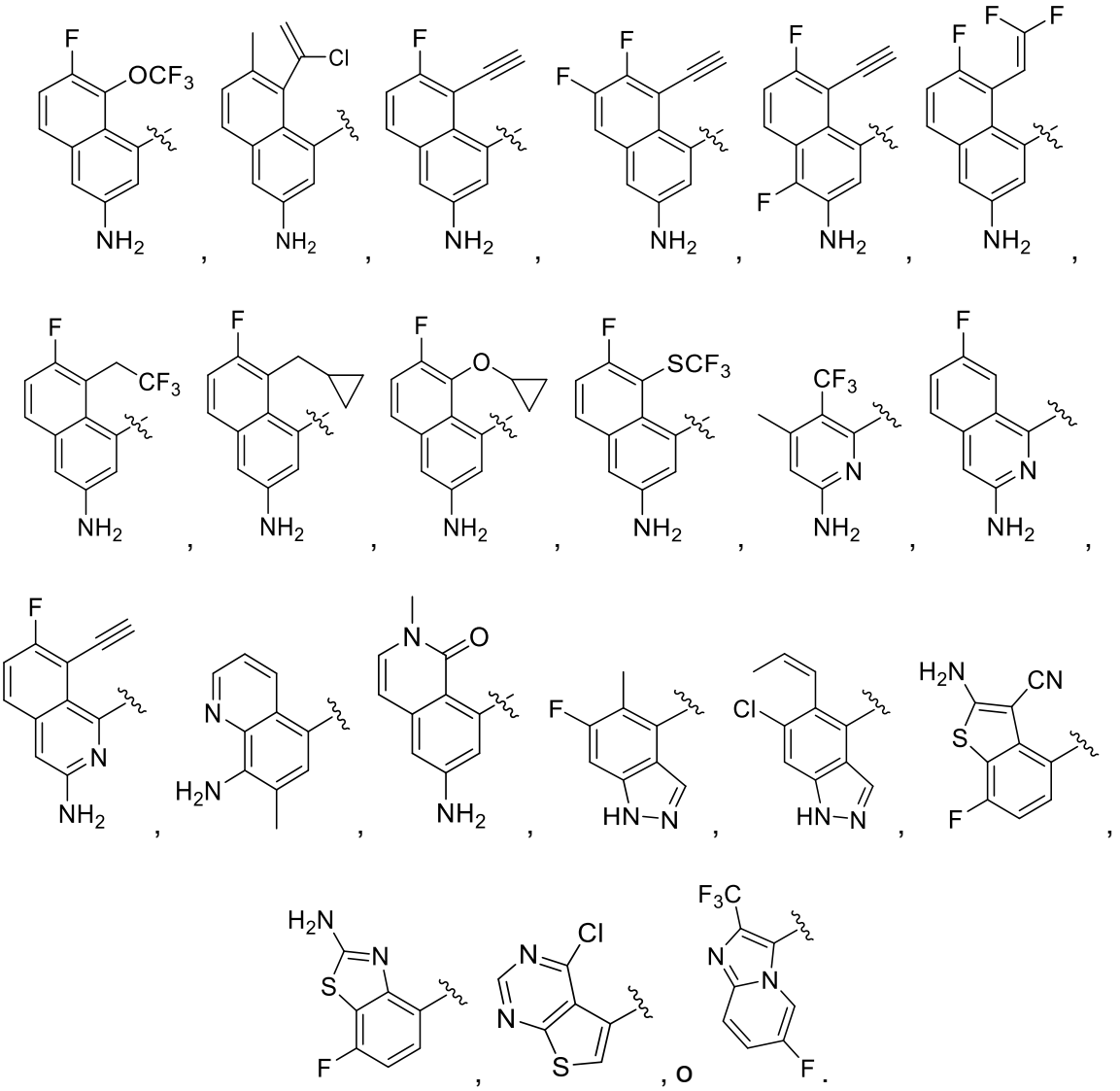




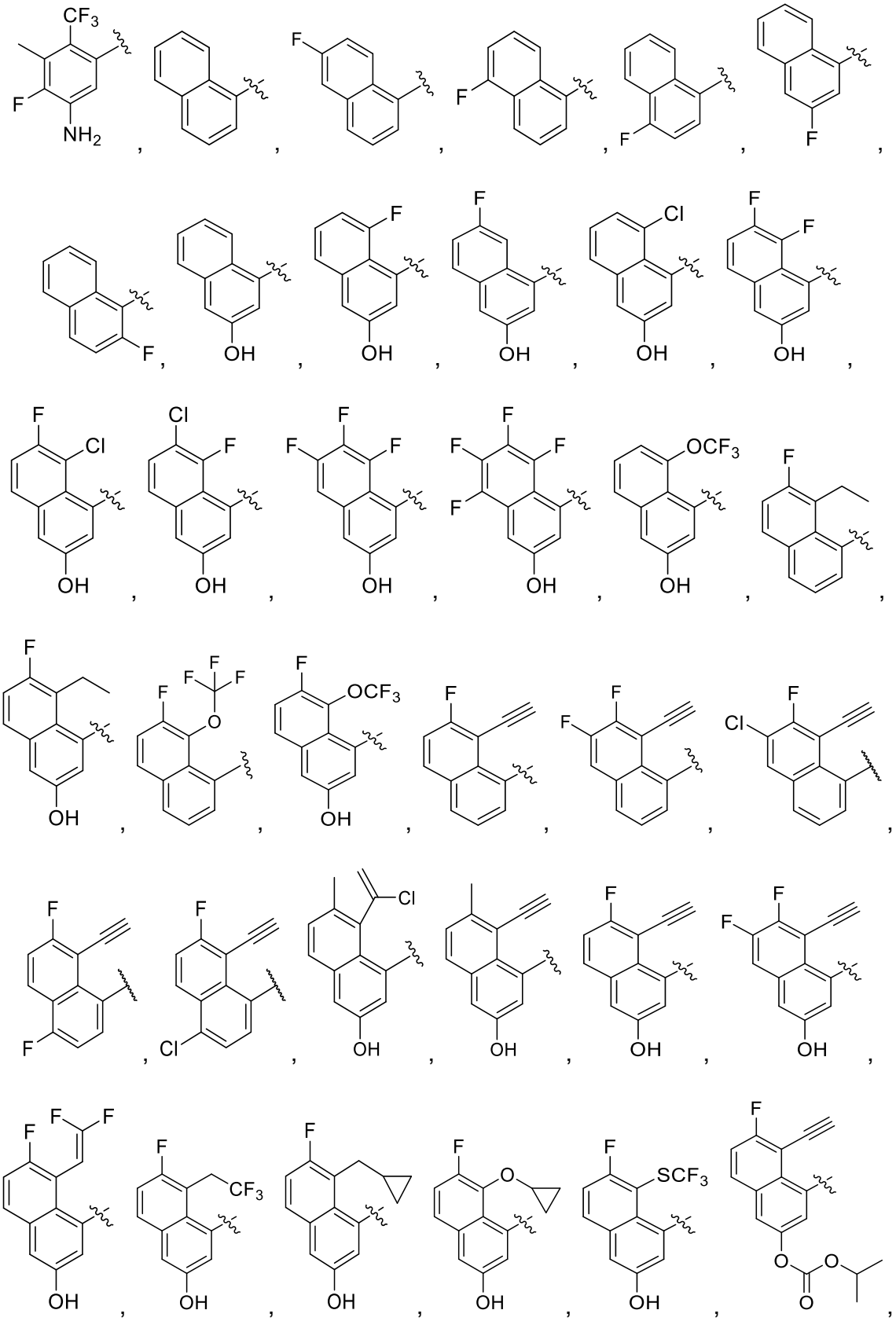


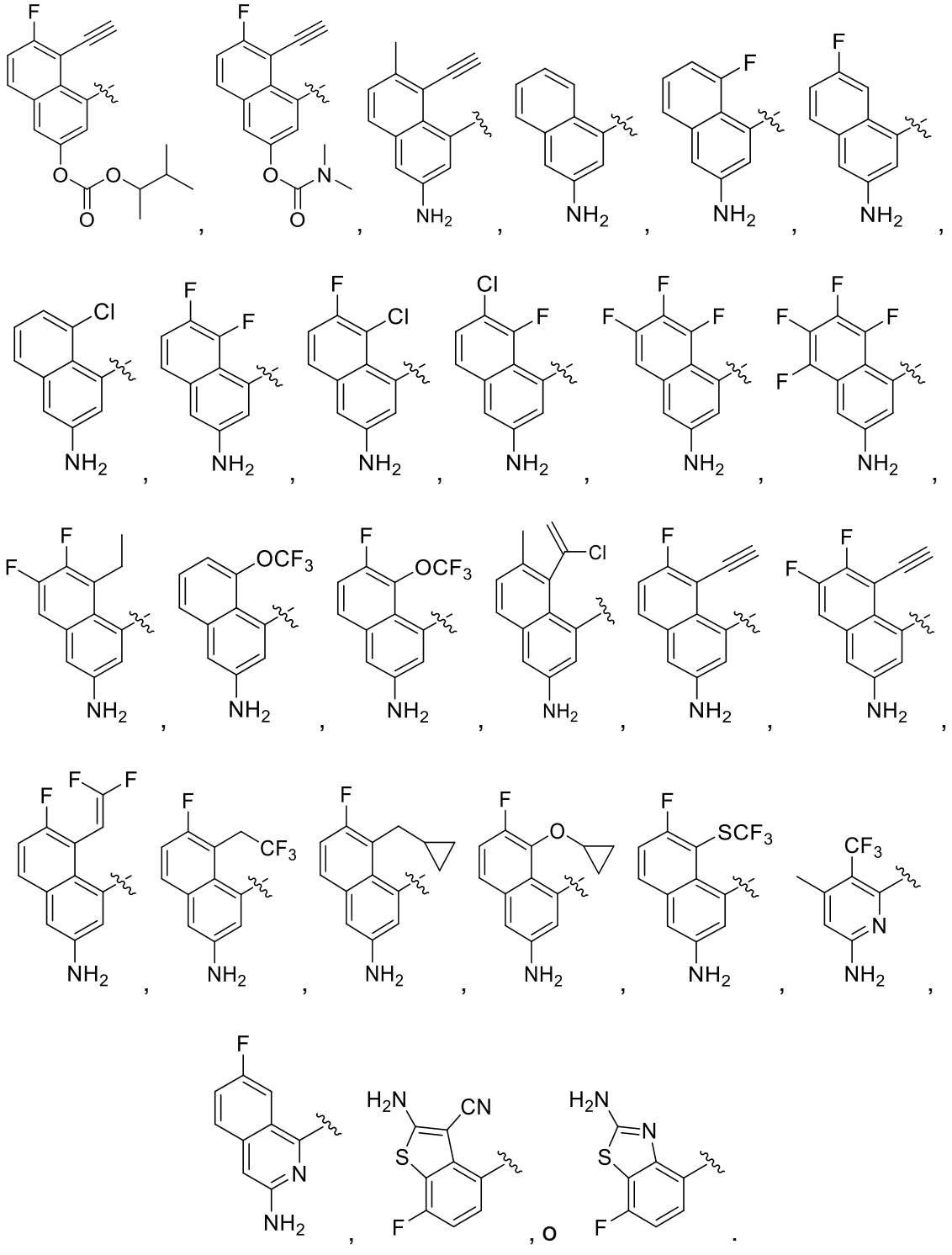




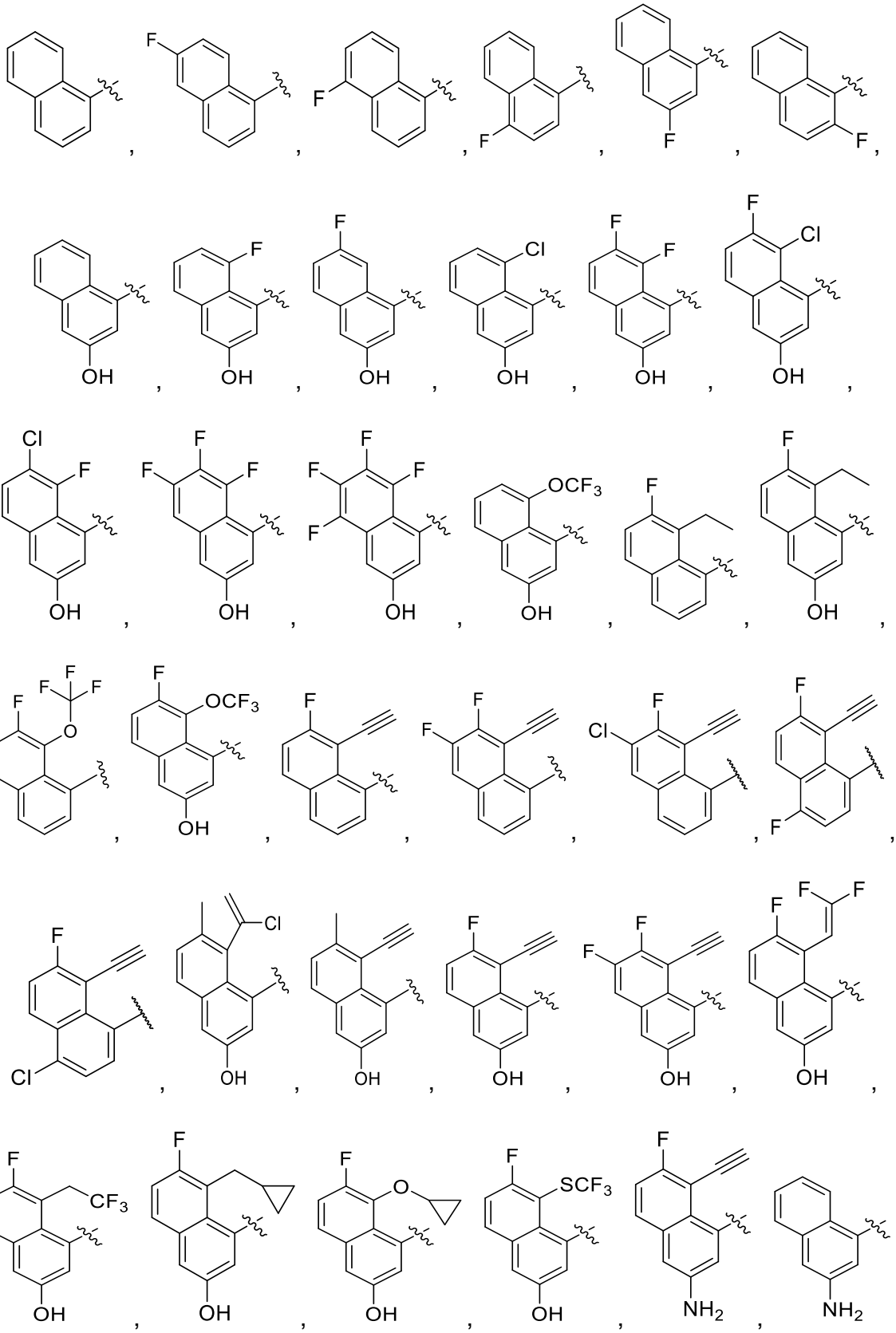


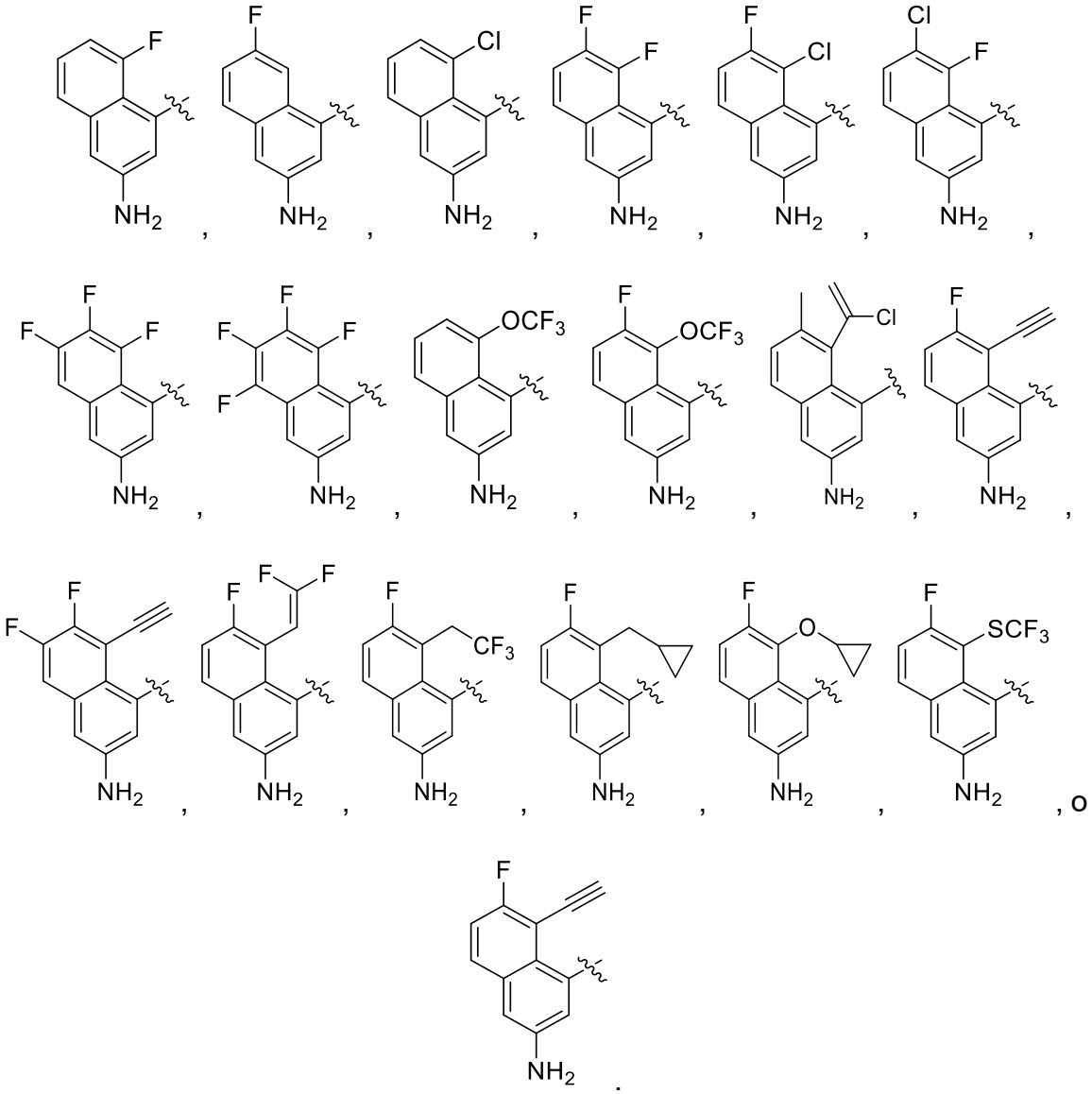
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es



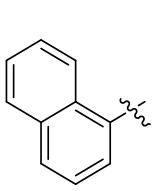
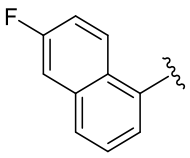
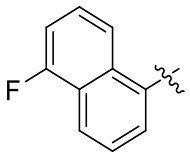
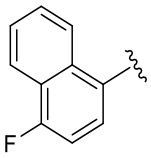
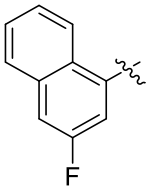
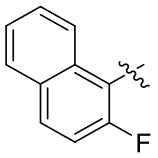
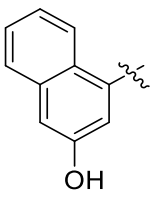
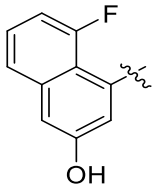
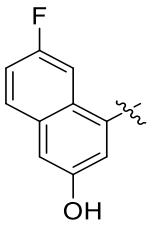
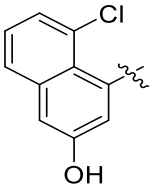
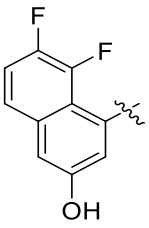
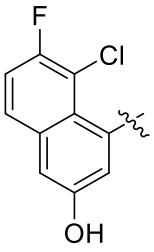
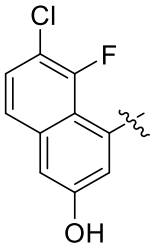
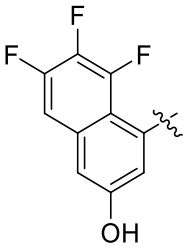
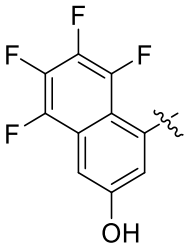
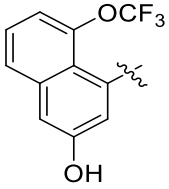
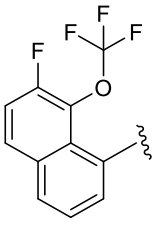
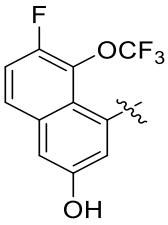
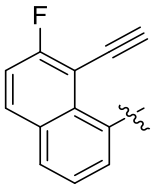
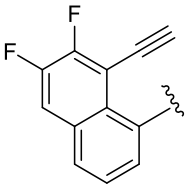
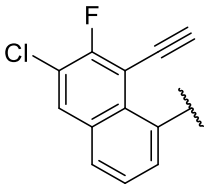
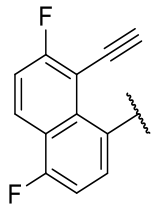
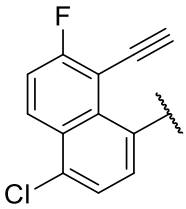
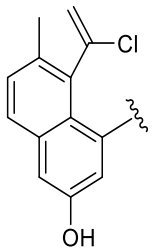
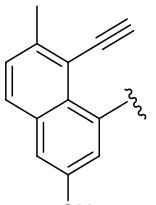


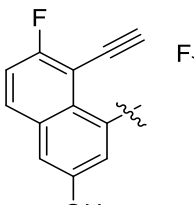
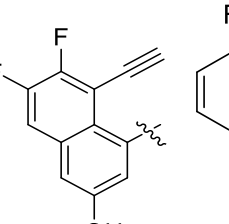
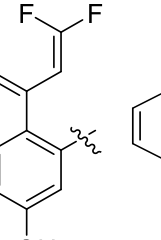
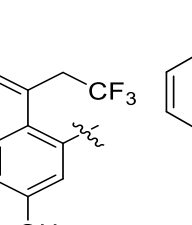
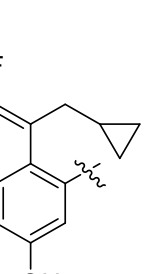
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es



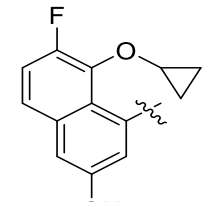
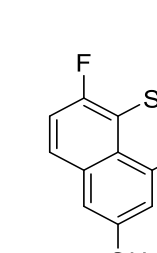
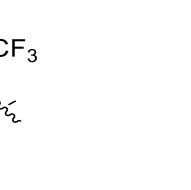


En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

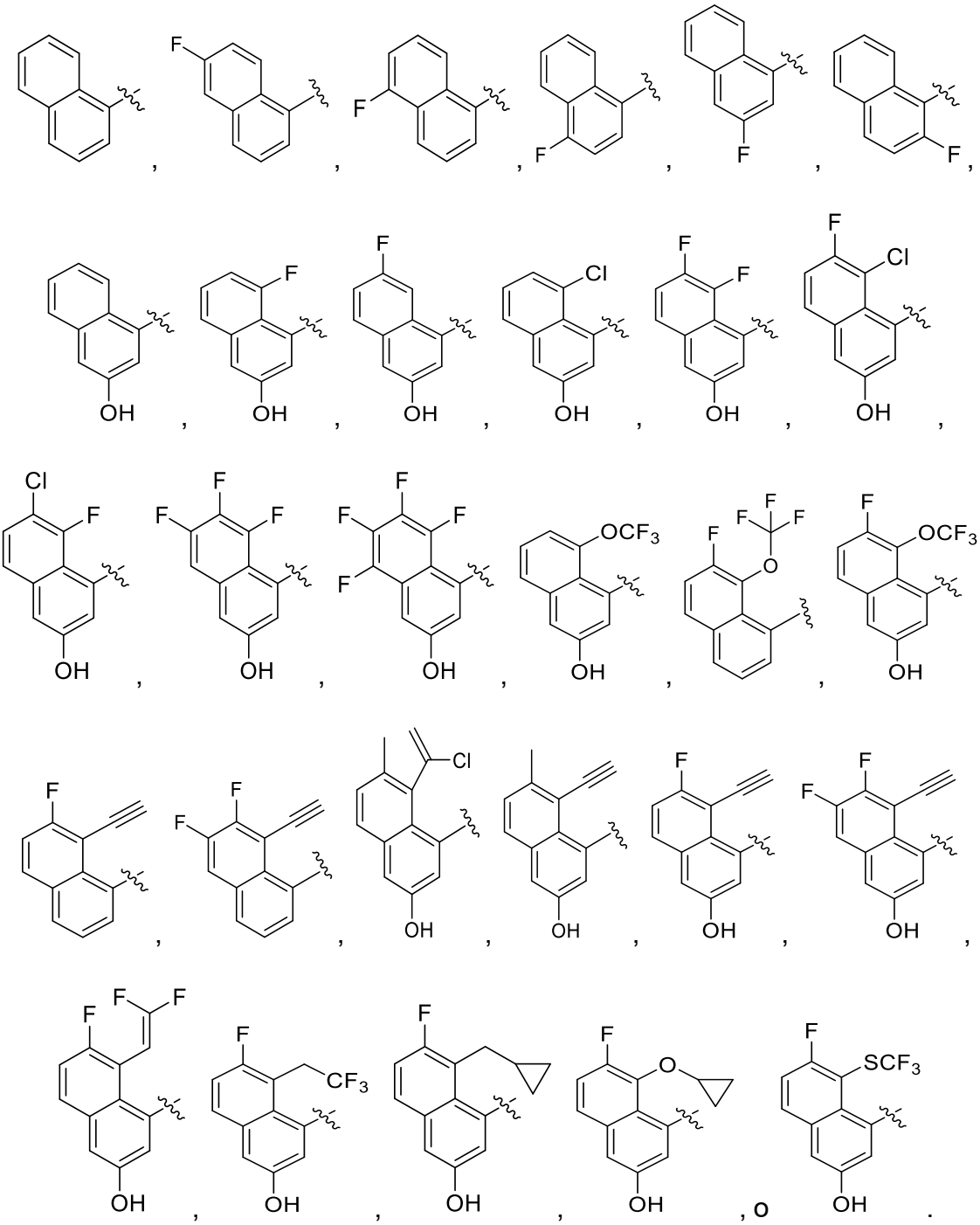
,

,

,

,

,

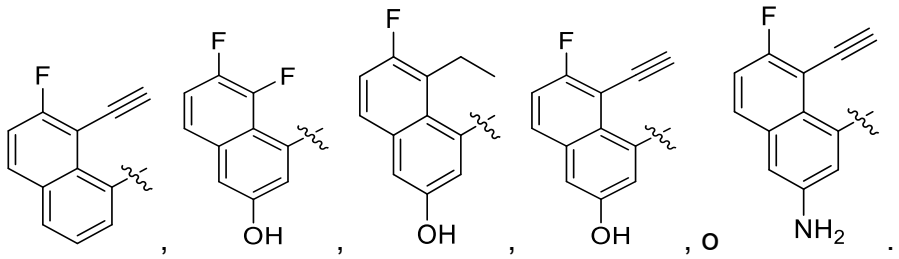
, o

.

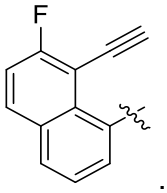
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es



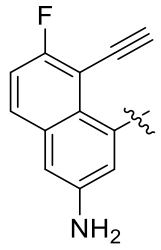
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es



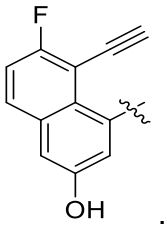
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es



En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es



En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es



.

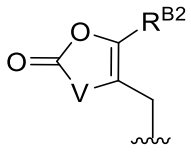
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es R^{B1}.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es H, y al menos un R^{A2} es $-OR^{A2x}$.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es R^{B1}, y al menos un R^{A2} es $-OR^{A2x}$.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R^{B1} y R^{A2x} son cada uno independientemente:

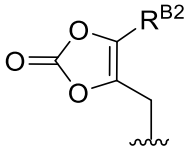


; y

V es cada uno independientemente NR^{B2} u O.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R^{B1} y R^{A2x} son cada uno independientemente:

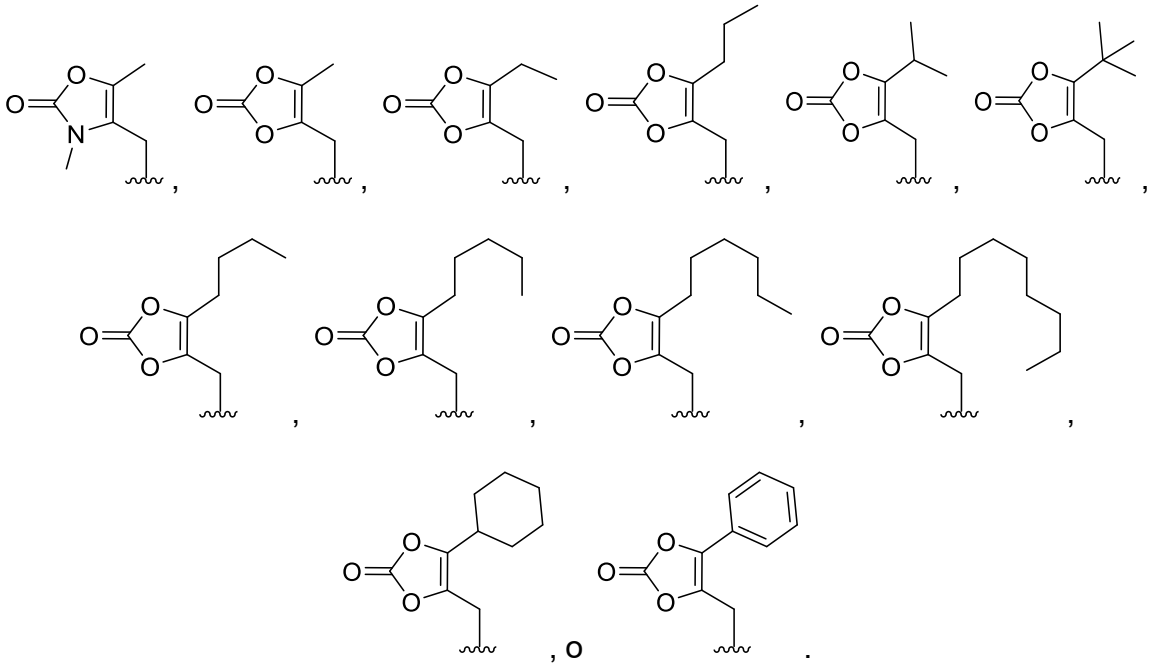


.

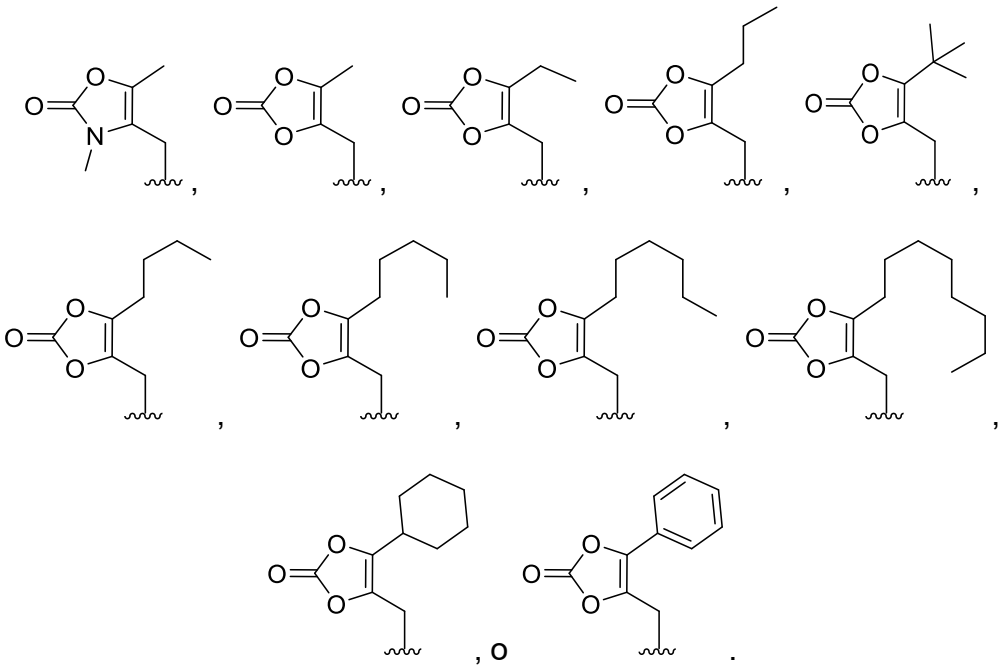
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{B2} es independientemente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14} o heteroarilo de 5 a 14 miembros se sustituyen con 0, 1 o 2 R^{B2c}; y cada R^{B2c} es independientemente

alquilo C_1-C_6, halo, haloalquilo C_1-C_6, -CN o cicloalquilo C_3-C_{10}. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{B2} es independientemente alquilo C_1-C_4 o arilo C_6-C_{10}. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{B2} es independientemente metilo, etilo, n-propilo, n- butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-octilo, ciclohexilo o Ph. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{B2} es independientemente metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, terc-butilo o Ph. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{B2} es independientemente metilo o etilo.

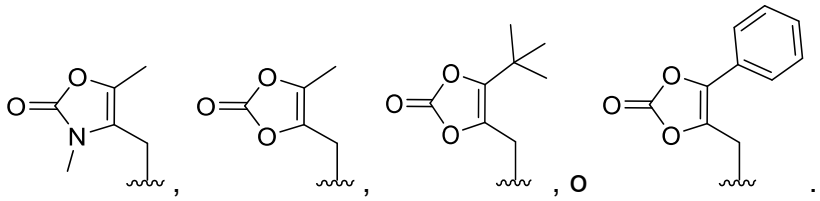
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{B1} es



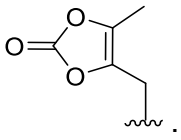
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{B1} es



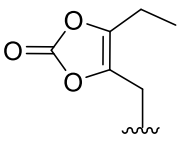
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{B1} es



En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{B1} y R^{A2x} son cada uno

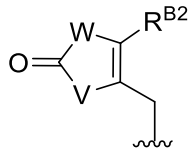


En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{B1} y R^{A2x} son cada uno



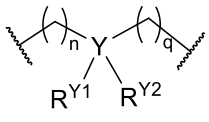
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), o

(IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{B1} es



, R^{B2} es alquilo C_1-C_3; y cada R^{A2} es independientemente -OH, F, alquilo C_1-C_3, NH_2, alquinilo C_2-C_3 o haloalquilo C_1-C_3. En algunas modalidades, cada R^{A2} es independientemente -OH, F, NH_2, o etinilo.

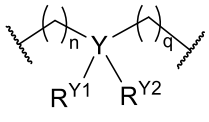
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^C es



;

Y es C o Si; n es 0 o 1; q es 0 o 1; R^{Y1} es H o alquilo C_1-C_3; y R^{Y2} es H o alquilo C_1-C_3; alternativamente, R^{Y1} y R^{Y2} se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_6.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^C es



;

Y es C o Si; n es 0 o 1; q es 0 o 1; R^{Y1} es H o Me; y R^{Y2} es H o Me; alternativamente, R^{Y1} y R^{Y2} se combinan para formar un ciclopropilo.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R^C es heterociclilo de 3 a 14 miembros, sustituido con 0, 1, 2, o 3 R^{C3};

cada R^{C3} es independientemente alquilo C_1-C_6, halo, haloalquilo C_1-C_6, $=CH_2$, $-OR^{C3a}$, o -(alquilo C_1-C_6)-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilo se sustituye con 1-$OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$, $-OR^{C3a1}$, o N_3;

cada R^{C3a} es independientemente haloalquilo C_1-C_6; y

cada R^{C3a1} y R^{C3a2} es independientemente alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros en donde cada arilo o heteroarilo se sustituye con 0, 1, 2, 3, o 4 halo, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, o SF_5;

alternativamente, R^{C3a1} y R^{C3a2} junto con el N al que se unen forman un heterociclo de 3 a 8 miembros.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R^C es heterociclilo de 3 a 14 miembros, sustituido con 0, 1, 2, o 3 R^{C3};

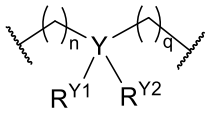
cada R^{C3} es independientemente alquilo C_1-C_6, halo, haloalquilo C_1-C_6, $=CH_2$, $-OR^{C3a}$, o -(alquilo C_1-C_6)-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilo se sustituye con 1-$OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$, $-OR^{C3a1}$, o N_3;

cada R^{C3a} es independientemente haloalquilo C_1-C_6; y

cada R^{C3a1} y R^{C3a2} es independientemente alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_6, o arilo C_6-C_{10}, en donde cada arilo se sustituye con 1 SF_5;

alternativamente, R^{C3a1} y R^{C3a2} junto con el N al que se unen forman un heterociclo de 3 a 8 miembros.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^C es



;

Y es C; n es 0; q es 0; R^{Y1} es H; y R^{Y2} H. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^C es $–CH_2-$.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R^C es heterociclilo de 8 a 14 miembros, se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{C3};

cada R^{C3} es independientemente alquilo C_1-C_6, halo, $=CH_2$, $-OR^{C3a}$, o -(alquilo C_1-C_6)-(heteroarilo de 5 a 10 miembros),

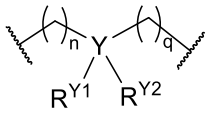
en donde cada alquilo se sustituye con 1 $-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$, $-OR^{C3a1}$, o N_3;

cada R^{C3a} es independientemente haloalquilo C_1-C_6; y

cada R^{C3a1} y R^{C3a2} es independientemente alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_6, o arilo C_6-C_{10}, en donde cada arilo se sustituye con 1 SF_5;

alternativamente, R^{C3a1} y R^{C3a2} junto con el N al que se unen forman un heterociclo de 3 a 8 miembros.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^C es



;

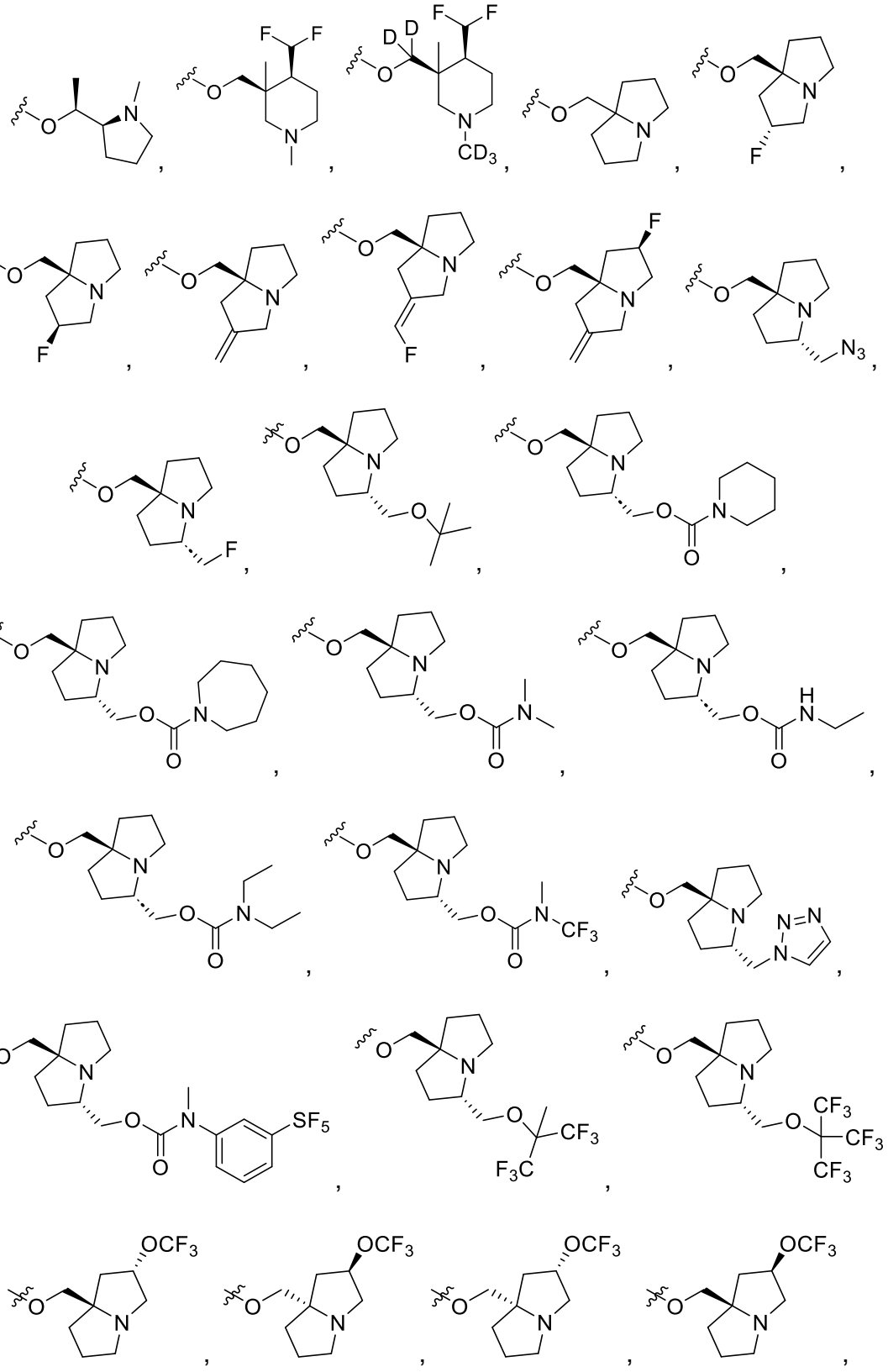
Y es C o Si; n es 1; q es 1; R^{Y1} es Me; y R^{Y2} es Me; alternativamente, R^{Y1} y R^{Y2} se combinan para formar un ciclopropilo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^C es heterociclilo de 3 a 7 miembros sustituido con 0, 1, o 2 R^{C3}. y cada R^{C3} es independientemente halo o haloalquilo C_1-C_6,

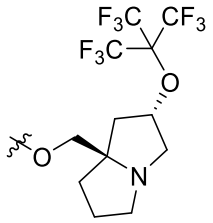
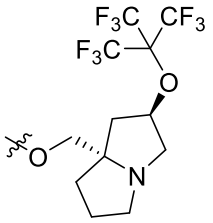
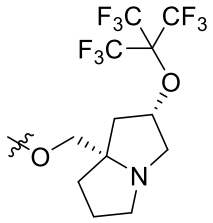
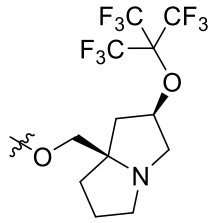
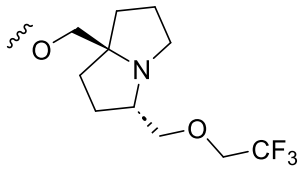
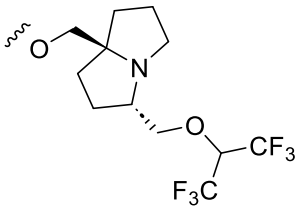
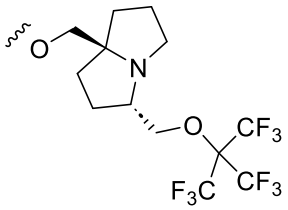
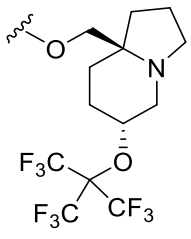
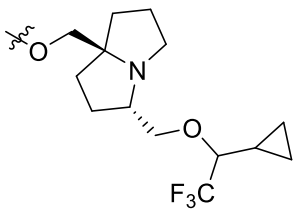
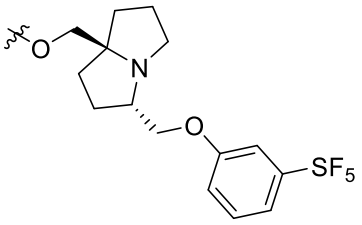
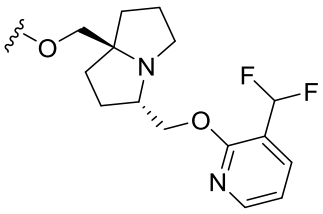
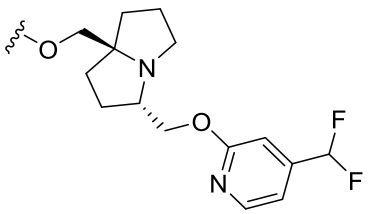
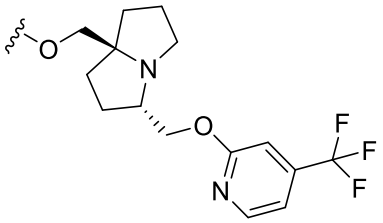
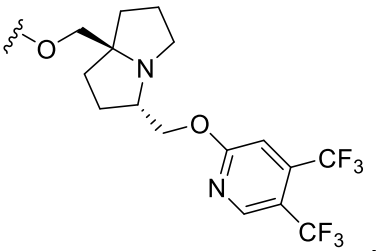
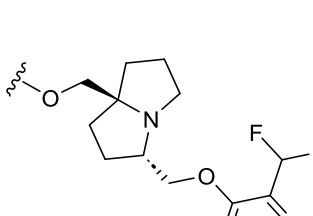
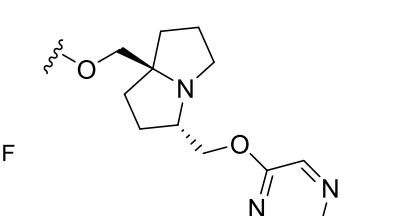
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{1b} es H o metilo; R^{C3} es -CH_2OR^{C3a1} o F; y R^{C3a1} es heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con un halo o haloalquilo C_1-C_2. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{1b} es H o metilo; y R^{C3} es F. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{1b} es H o metilo; R^{C3} es -CH_2OR^{C3a1}; y R^{C3a1} es heteroarilo de 6 miembros sustituido con

un haloalquilo C_1. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{1b} es H o metilo; R^{C3} es $-CH_2OR^{C3a1}$; y R^{C3a1} es piridazina, pirimidina o pirazina, en donde la piridazina, pirimidina o pirazina se sustituyen con un CF_3.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^C es $-CH_2-$; R^C es heterociclilo de 3 a 14 miembros sustituidos con 1 R^{C3}; R^{C3} es alquilo C_1-C_6 sustituido con un $-OR^{C3a1}$ o $-SR^{C3a1}$; y R^{C3a1} es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0, 1, o 2 haloalquilo C_1-C_3 o haloalcoxi C_1-C_3. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^C es $-CH_2-$; R^C es heterociclilo de 4 a 8 miembros sustituidos con 1 R^{C3}; R^{C3} es $-CH_2OR^{C3a1}$; y R^{C3a1} es una pirimidina, en donde la pirimidina se sustituye con 1 grupo trifluorometilo.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la entidad $-O-L^C-R^C$ es




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

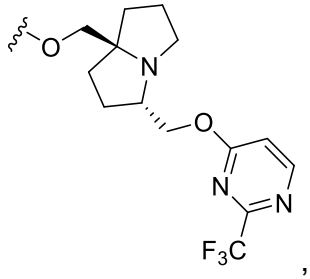
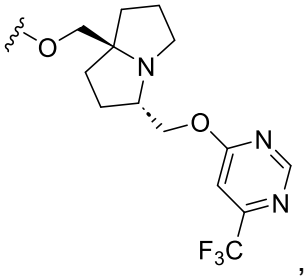
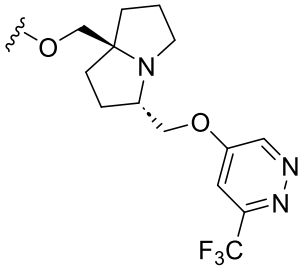
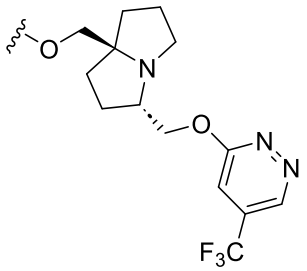
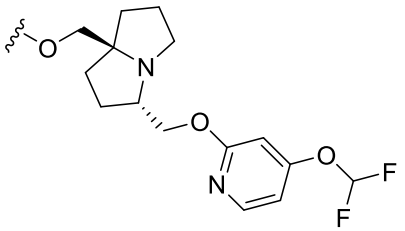
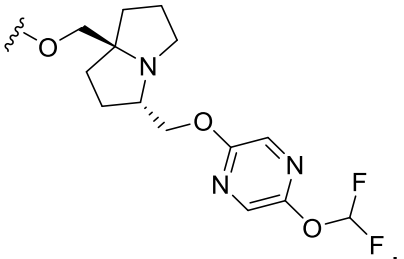
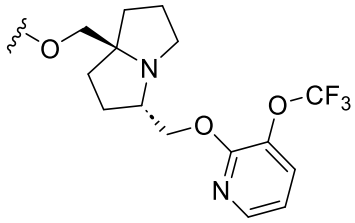
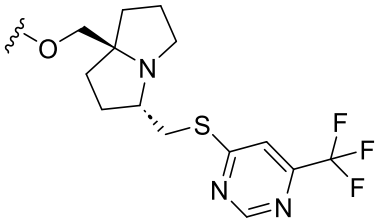
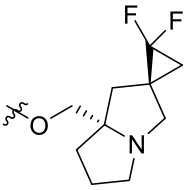
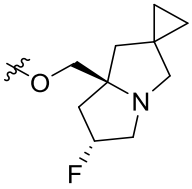
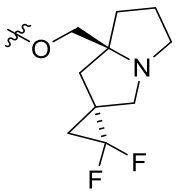
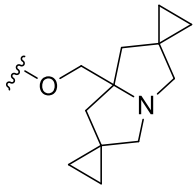
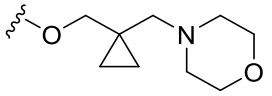
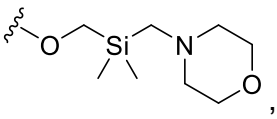
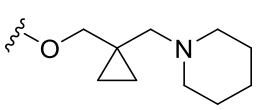
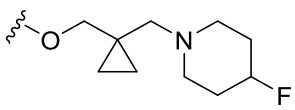
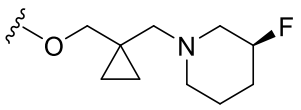
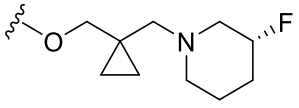
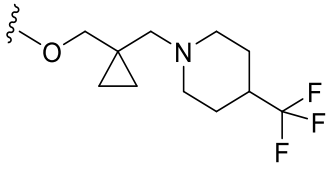
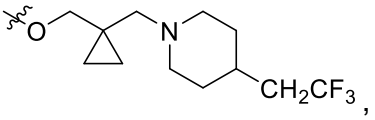
,

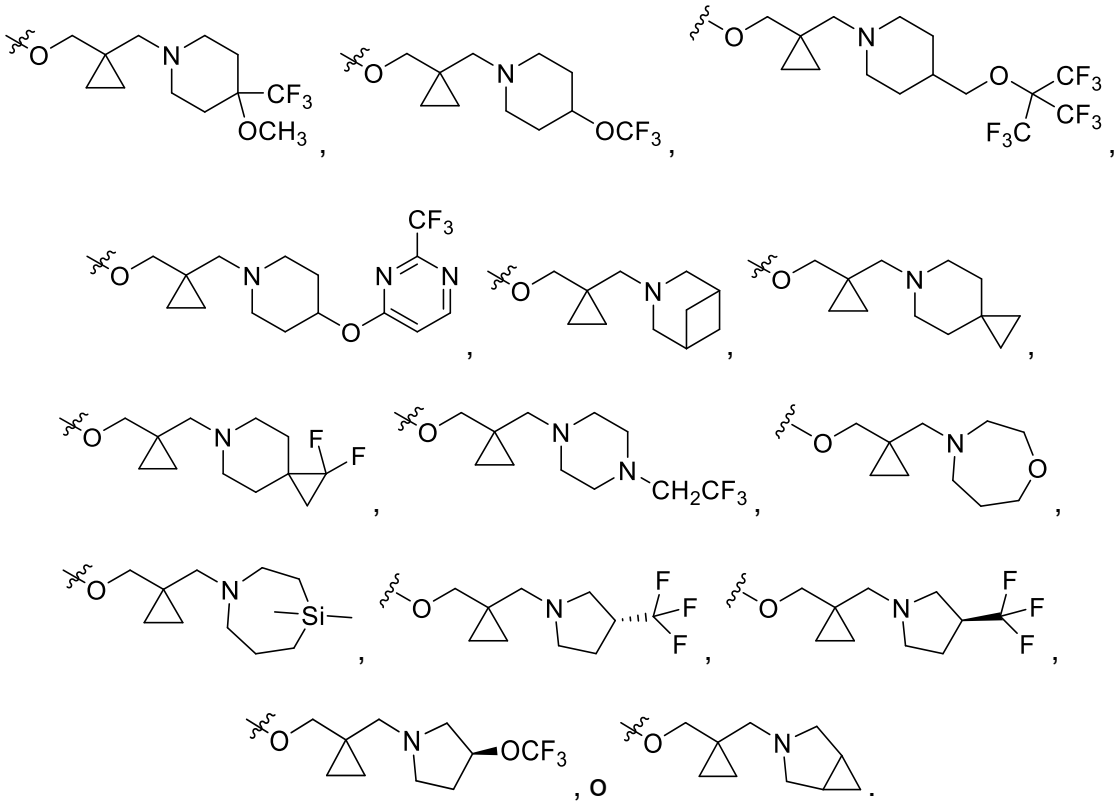
,

,

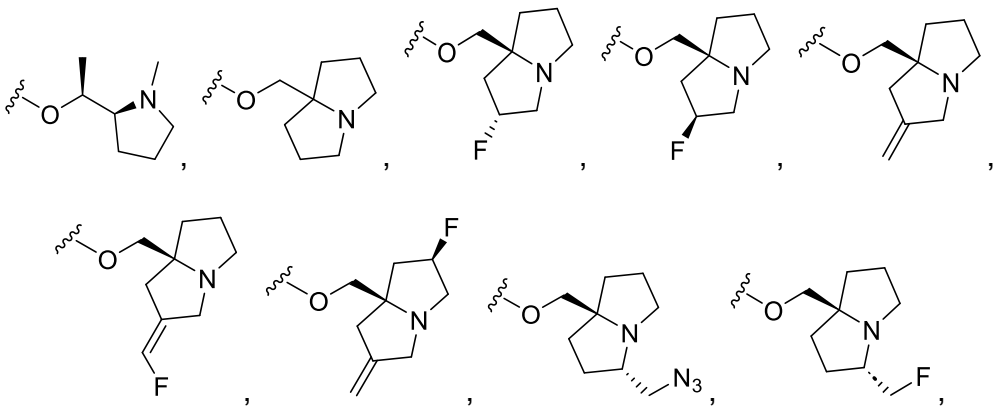
,

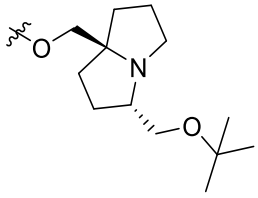
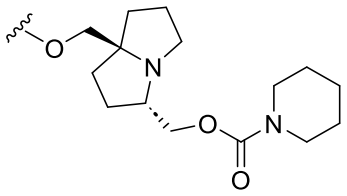
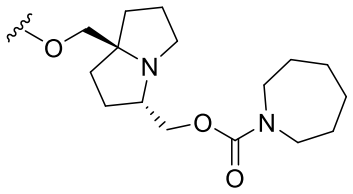
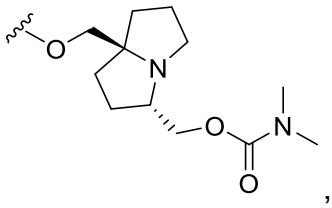
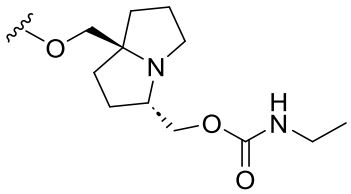
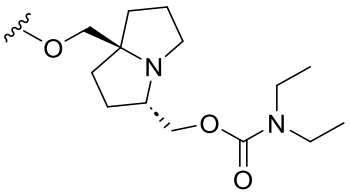
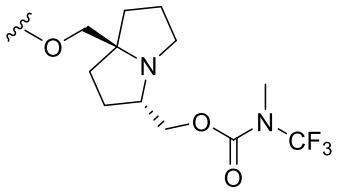
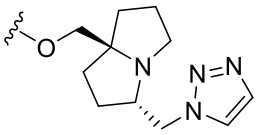
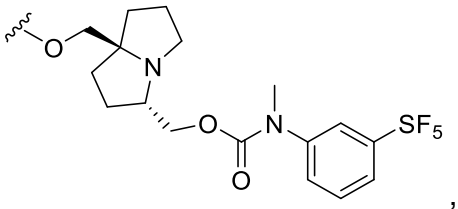
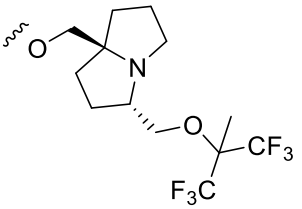
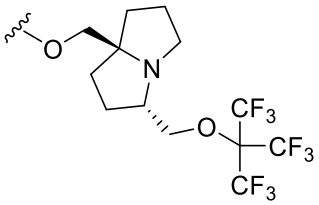
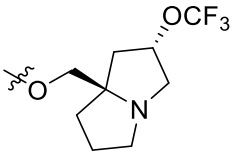
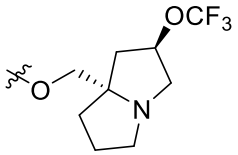
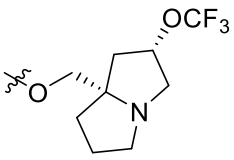
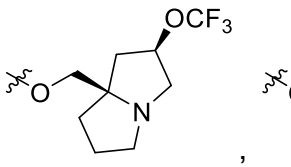
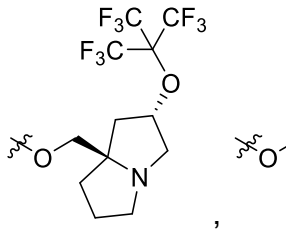
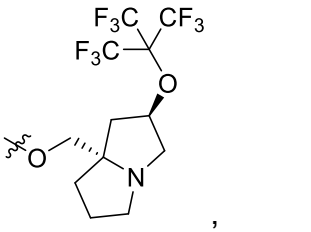
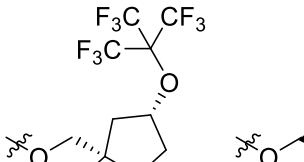
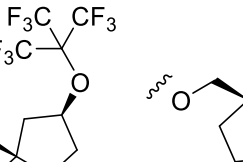
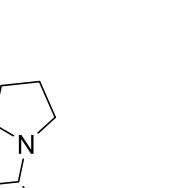
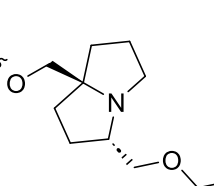
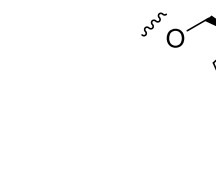
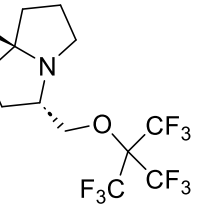
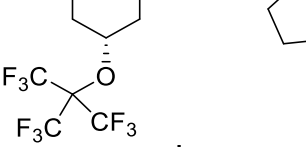
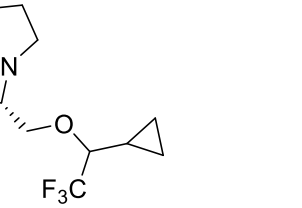
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la entidad –O-L^C-R^C es

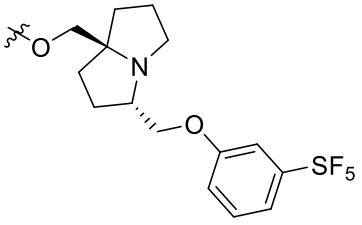
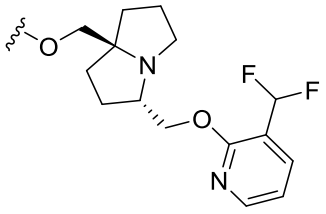
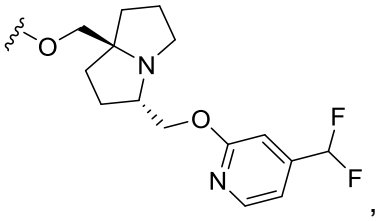
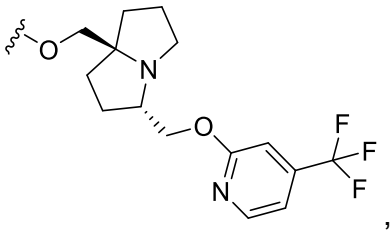
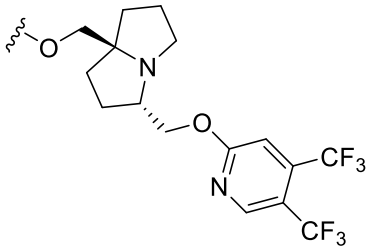
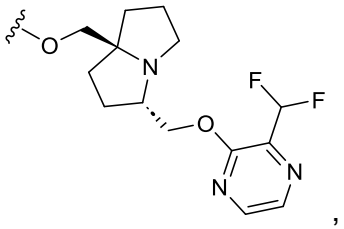
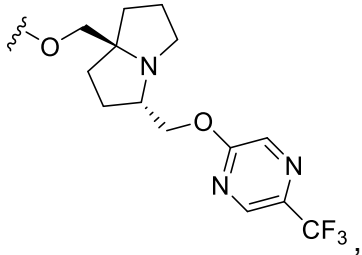
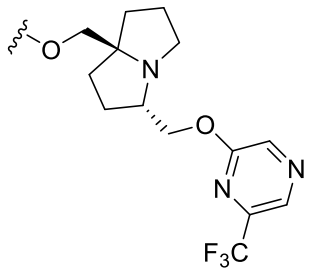
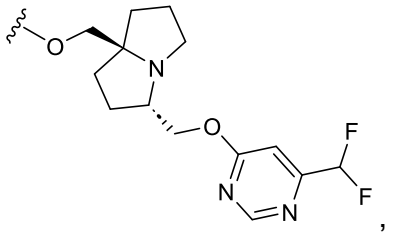
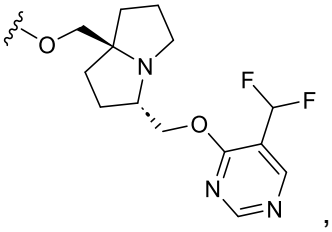
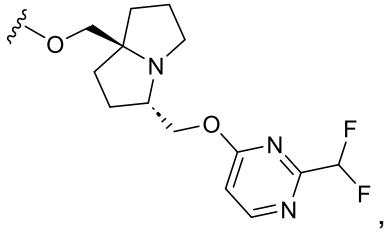
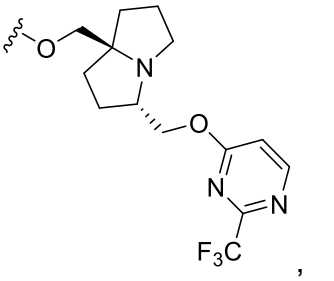
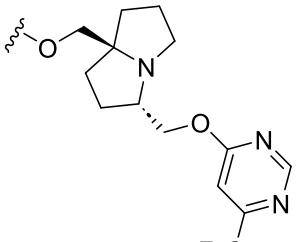
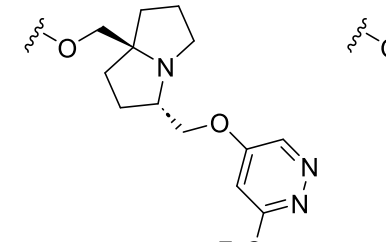
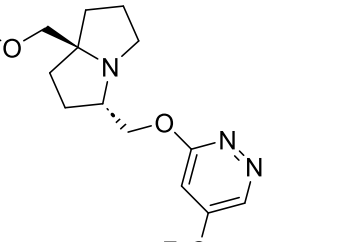
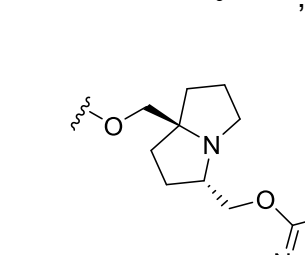
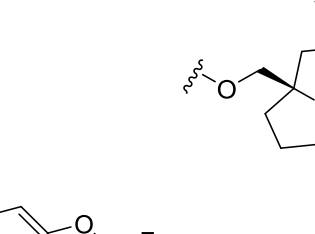
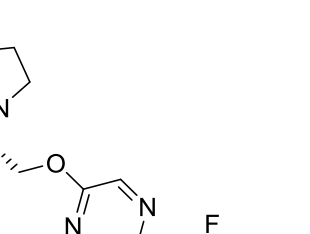
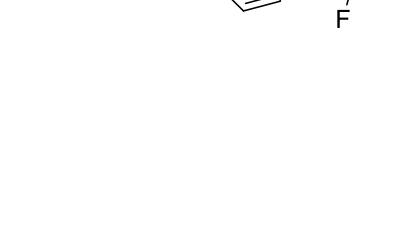
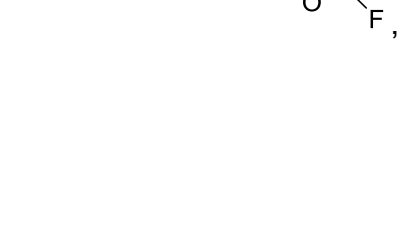


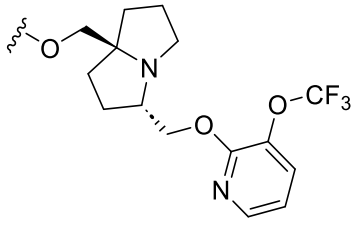
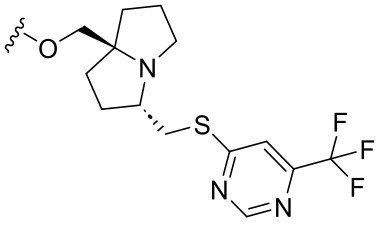
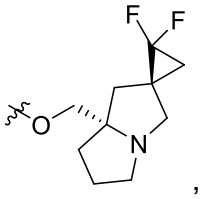
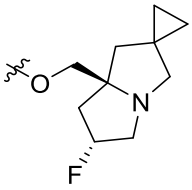
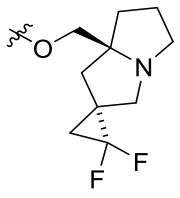
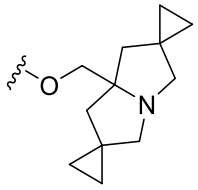
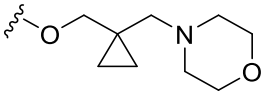
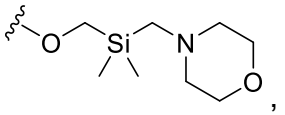
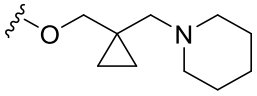
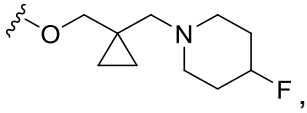
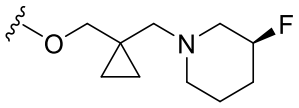
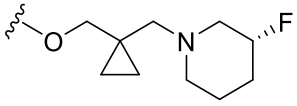
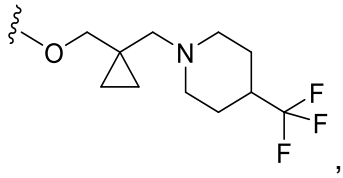
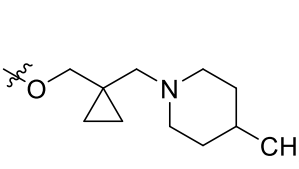

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

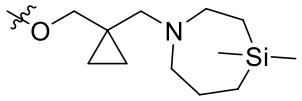
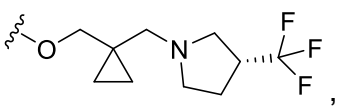
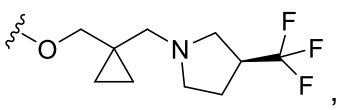
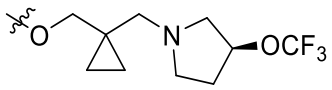
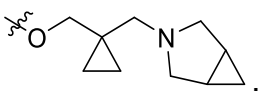
,

,

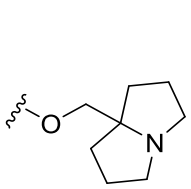
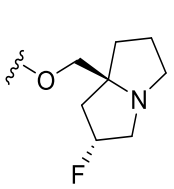
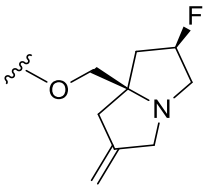
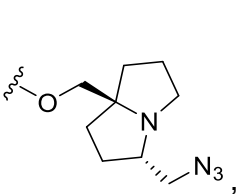
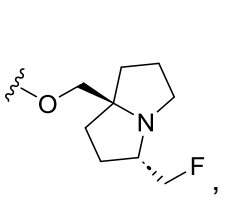
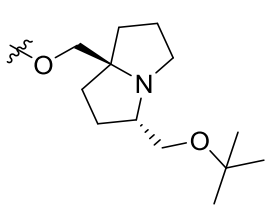
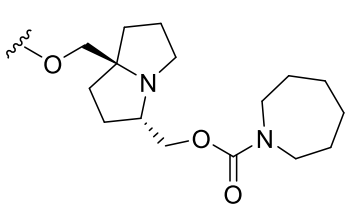
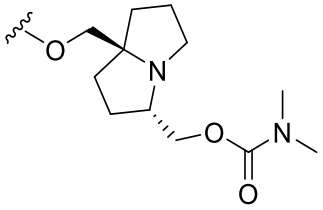
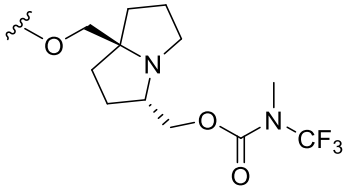
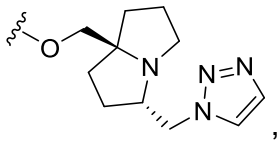
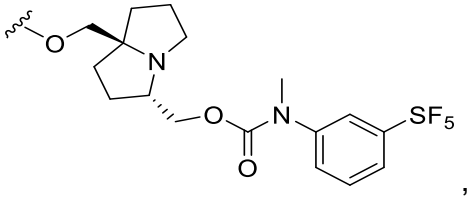
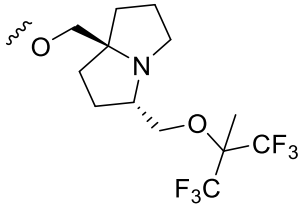
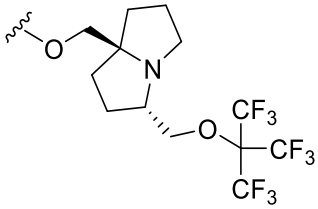
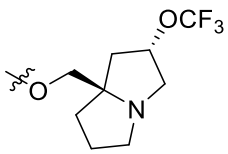
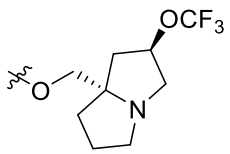
,

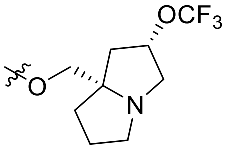
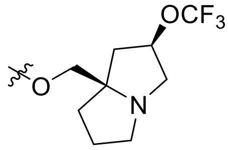
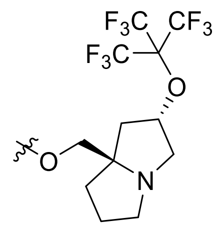
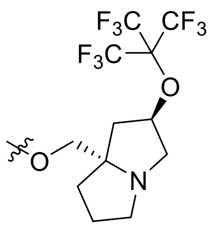
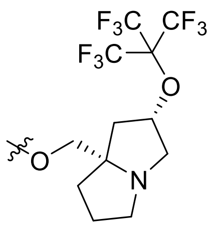
,

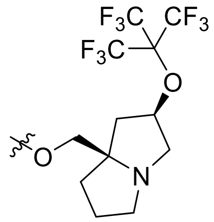
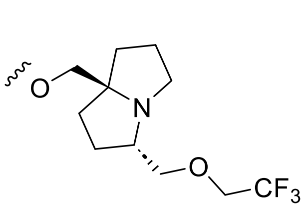
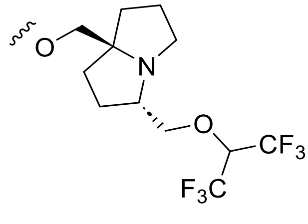
,

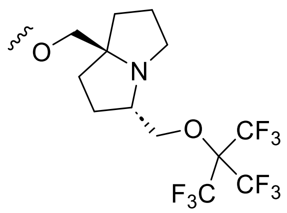
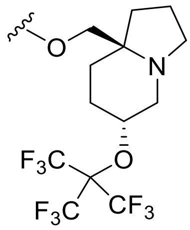
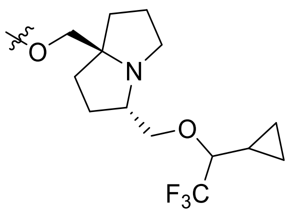

,

,

,

, o

.

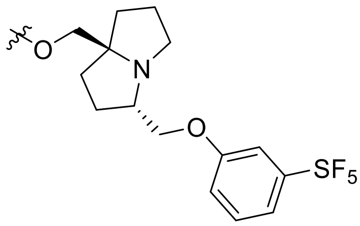
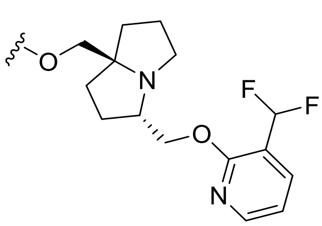
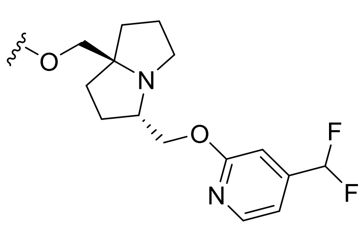
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la entidad –O-L^C-R^C es

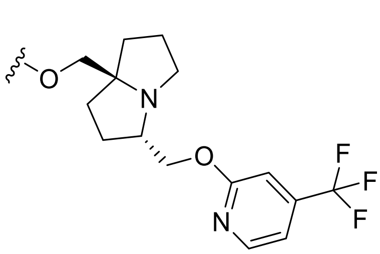
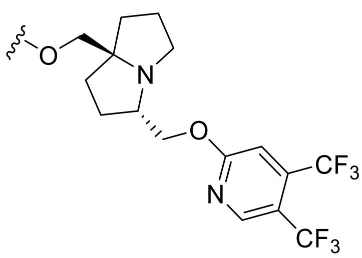
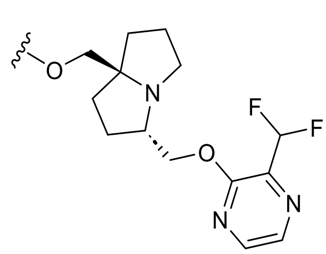

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

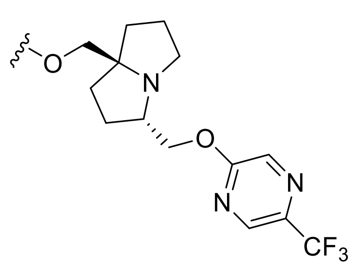
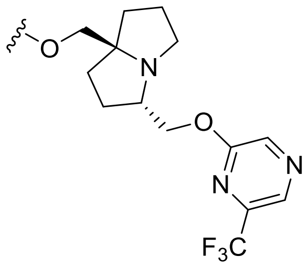
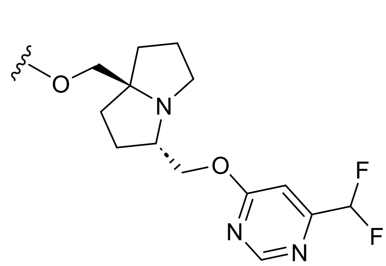
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,

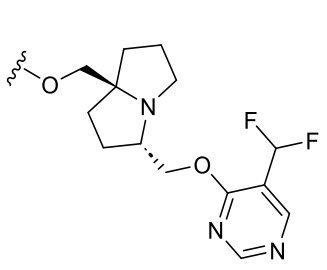
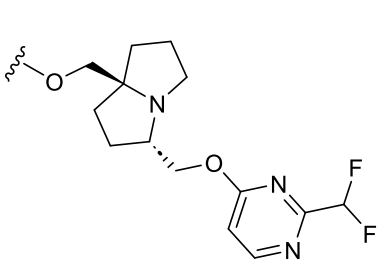
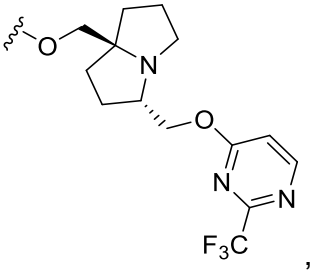
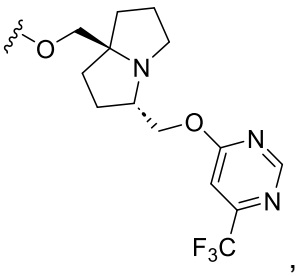
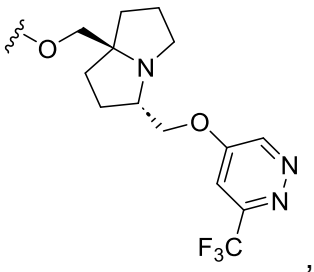
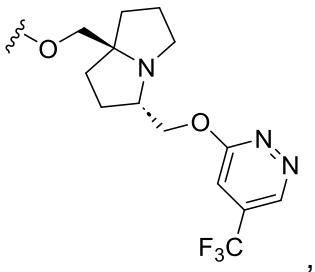
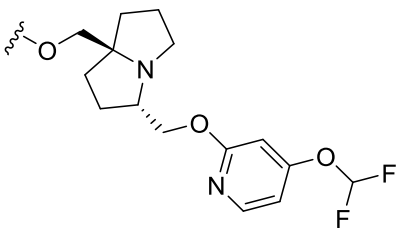
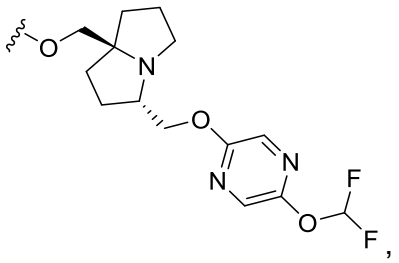
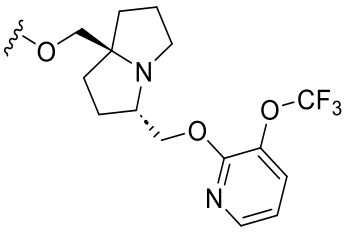
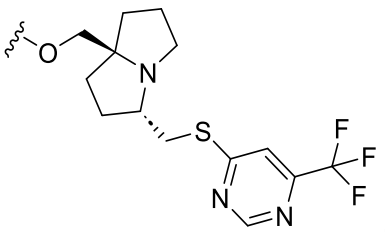
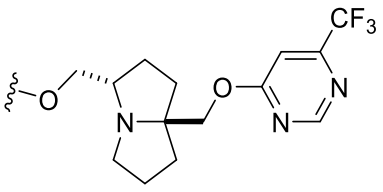
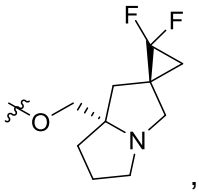
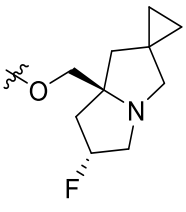
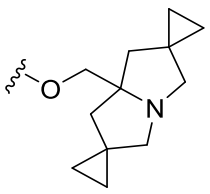
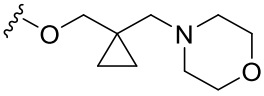
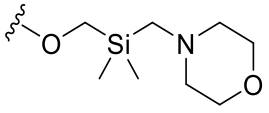
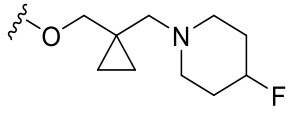
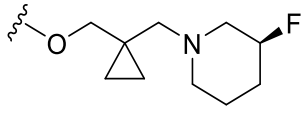
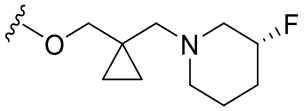
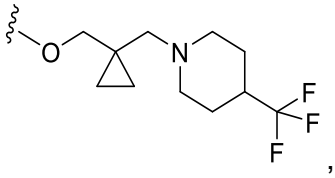
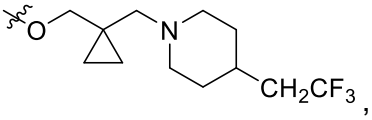
 ,
 ,
 ,

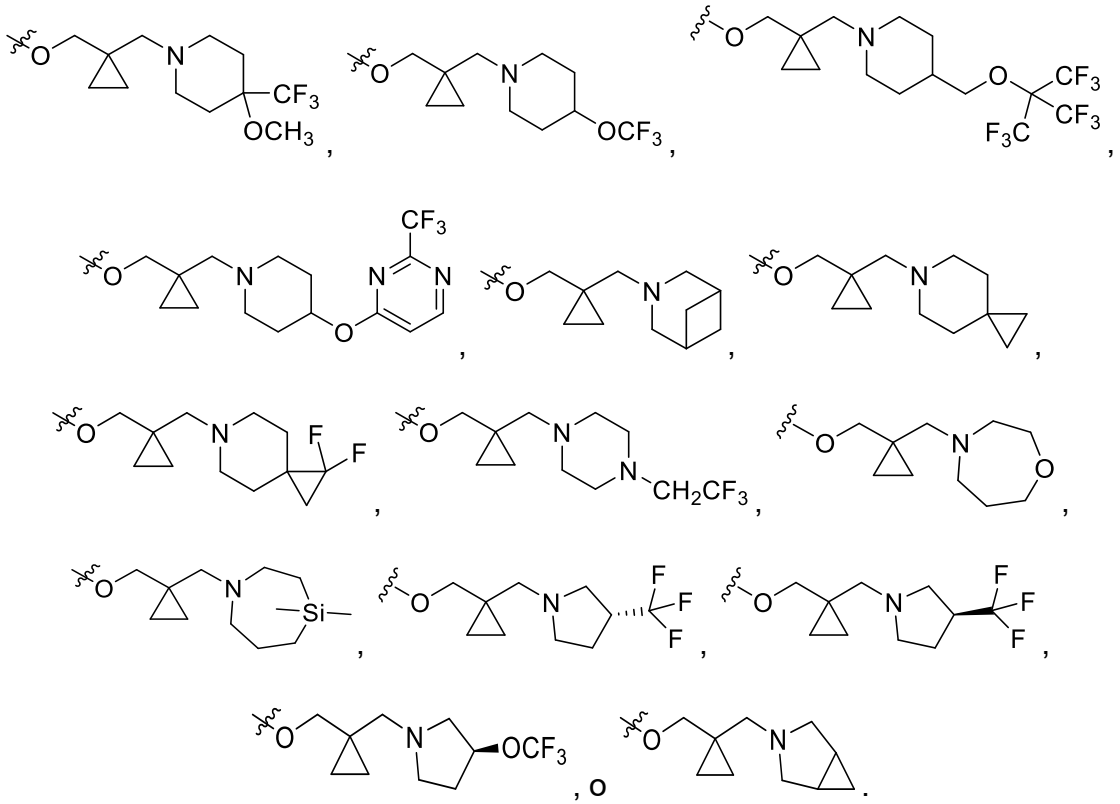
 ,
 ,
 ,

 ,
 ,
 ,

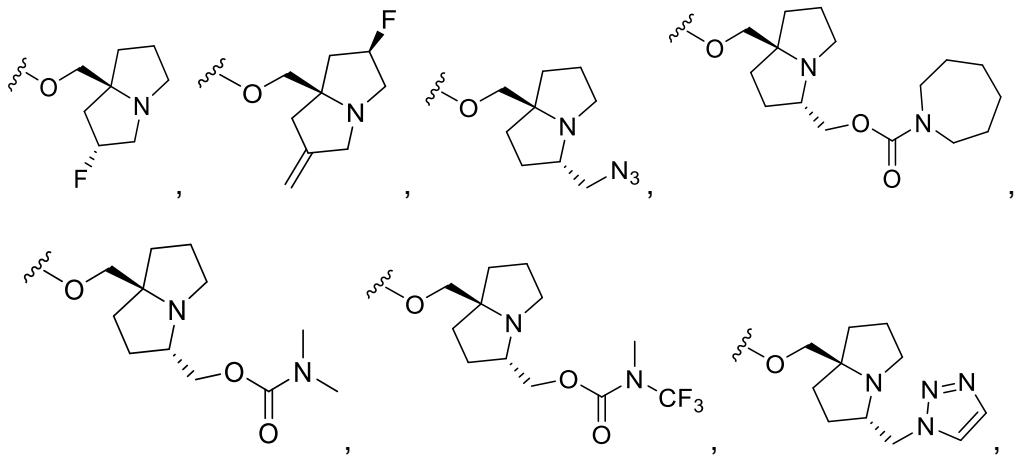
 ,
 ,
 ,

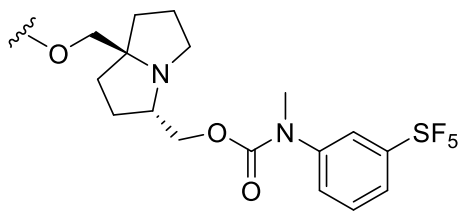
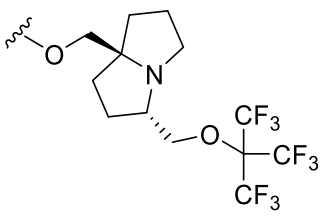
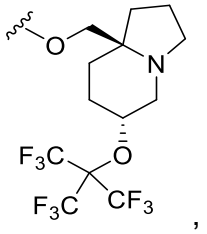
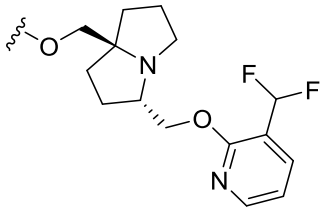
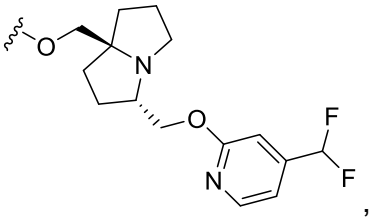
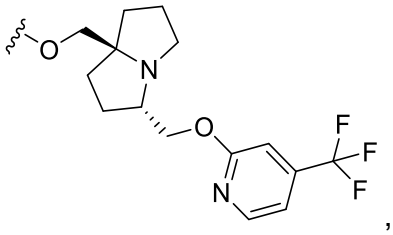
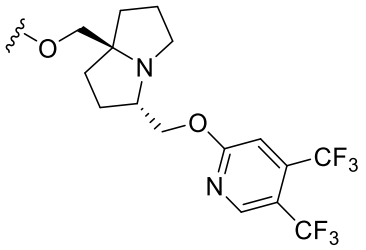
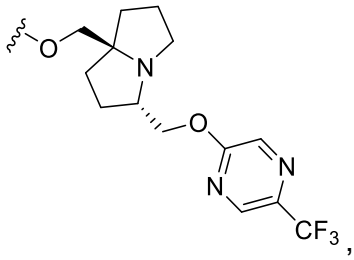
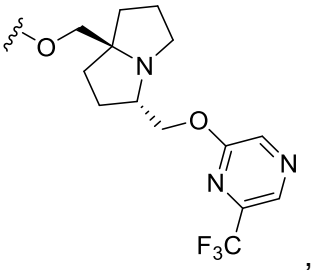
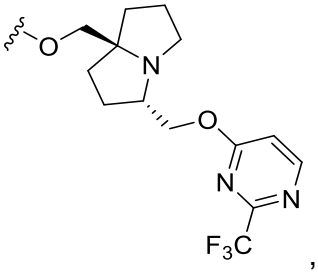
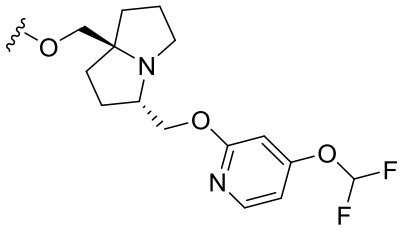
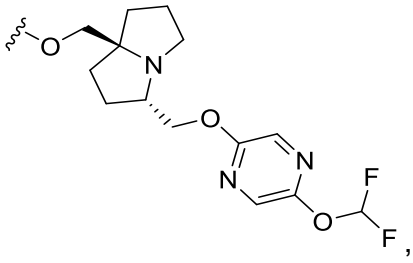
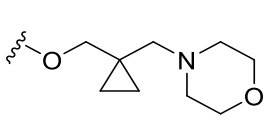
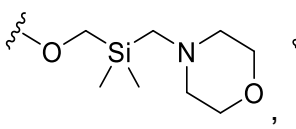
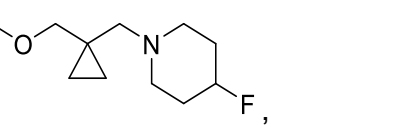
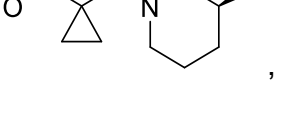
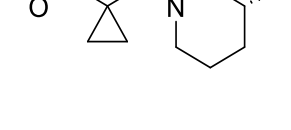
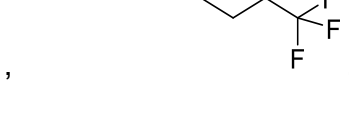
 ,
 ,
 ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.



En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la entidad –O-L^C-R^C es




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

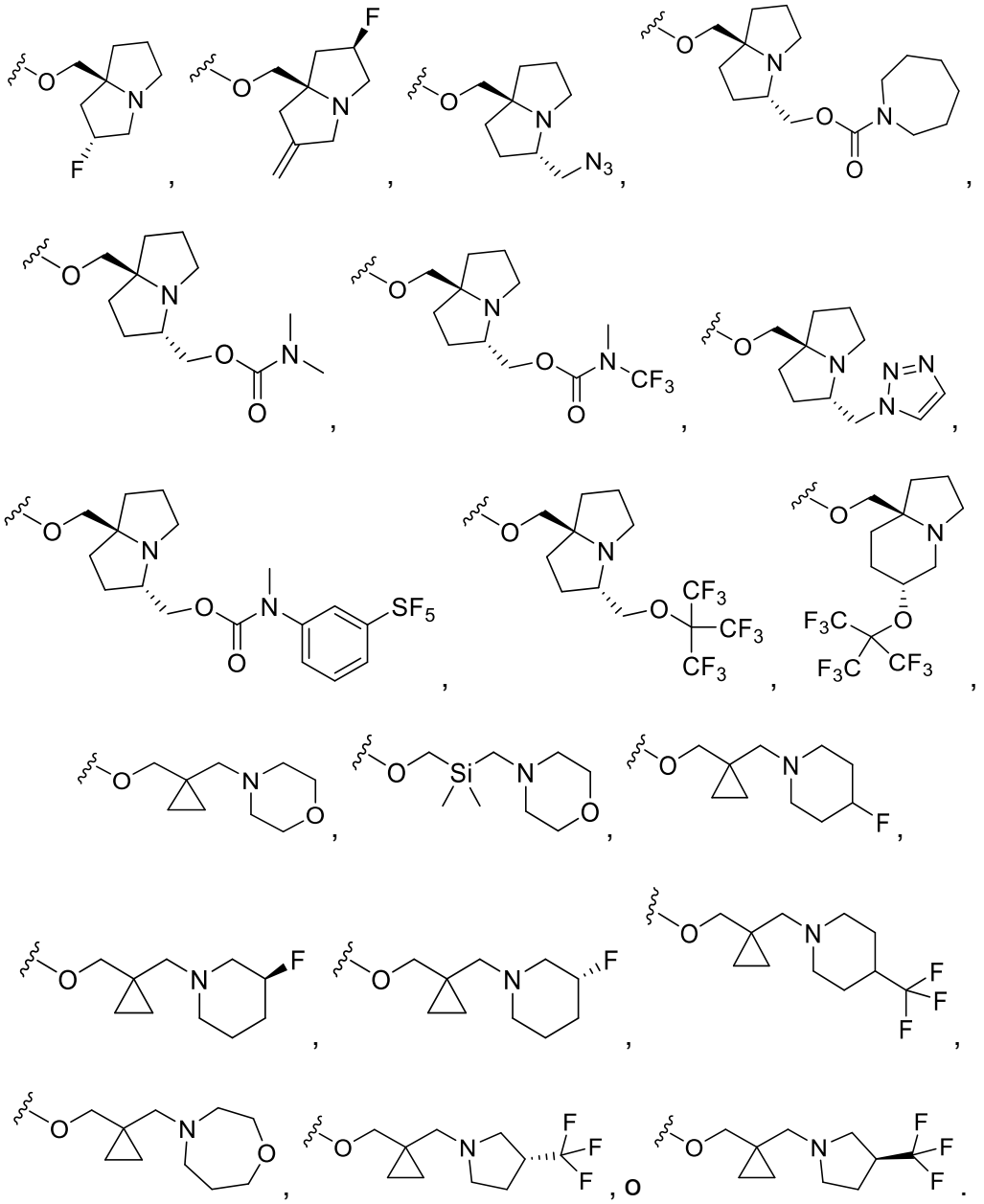
,

,

, o

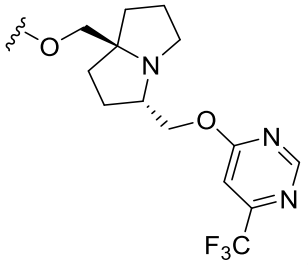
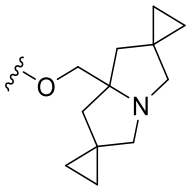
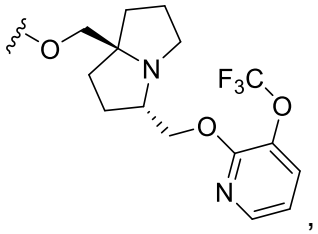
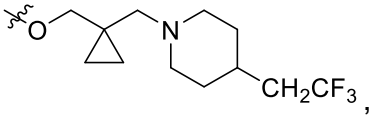
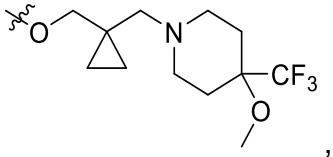
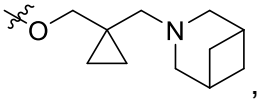
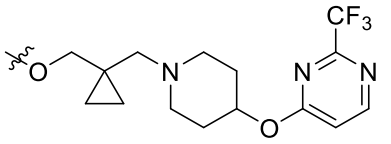
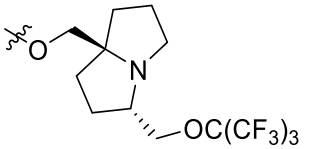
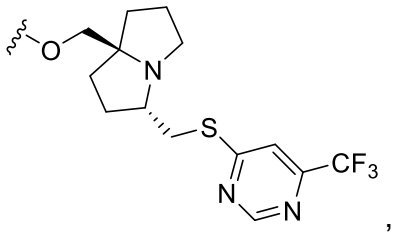
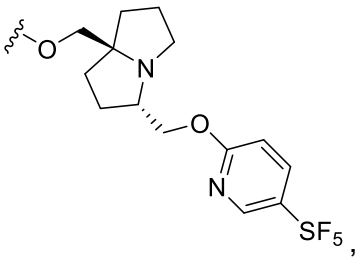
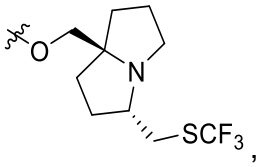
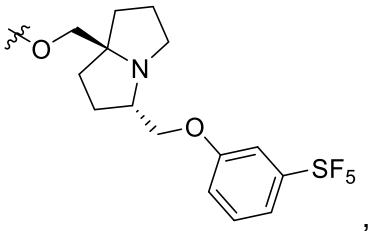
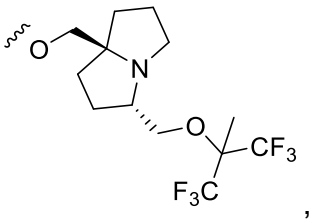
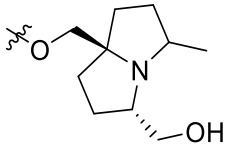
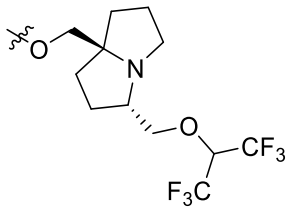
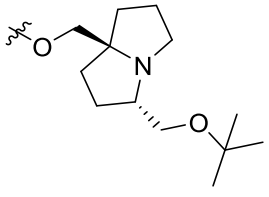
.

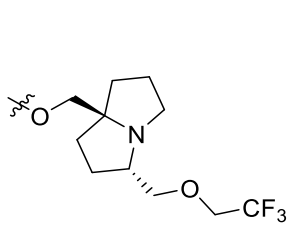
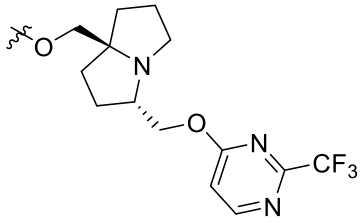
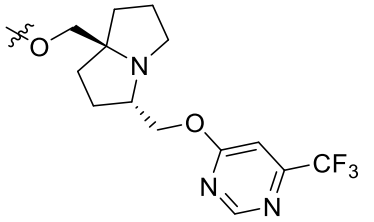
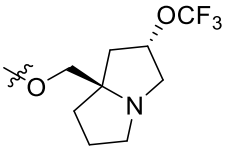
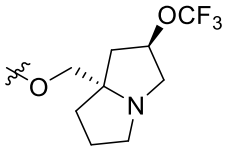
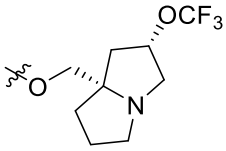
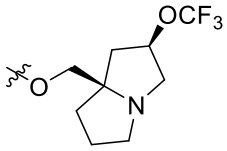
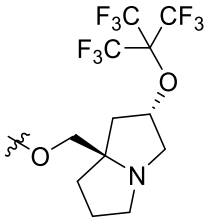
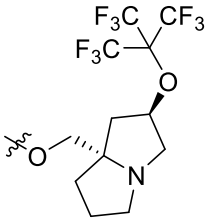
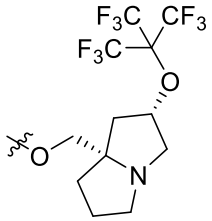
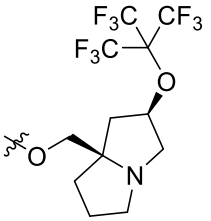
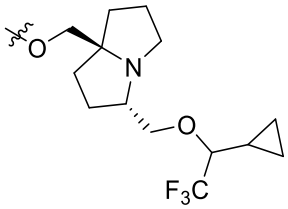
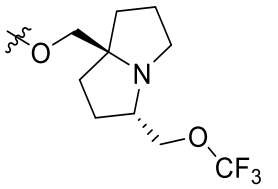
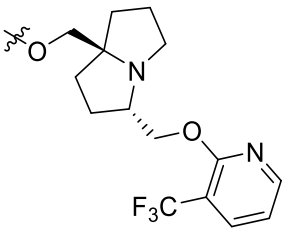
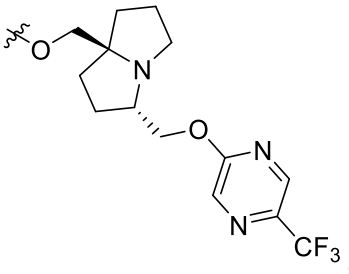
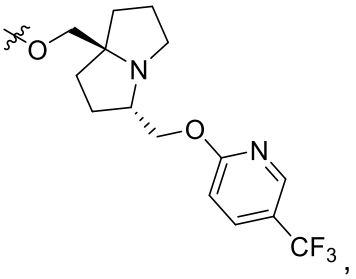
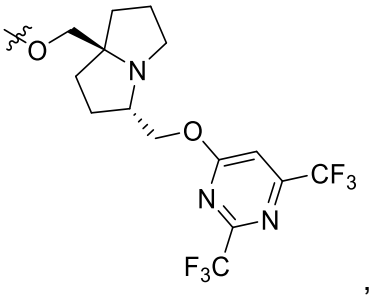
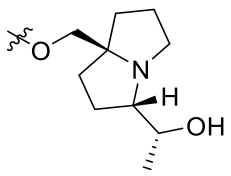
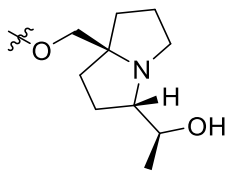
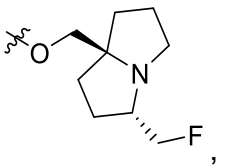
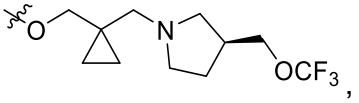
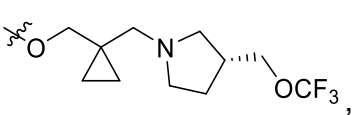
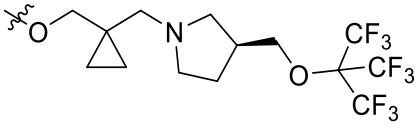
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la entidad $–O\text{-}L^{C}\text{-}R^{C}$ es

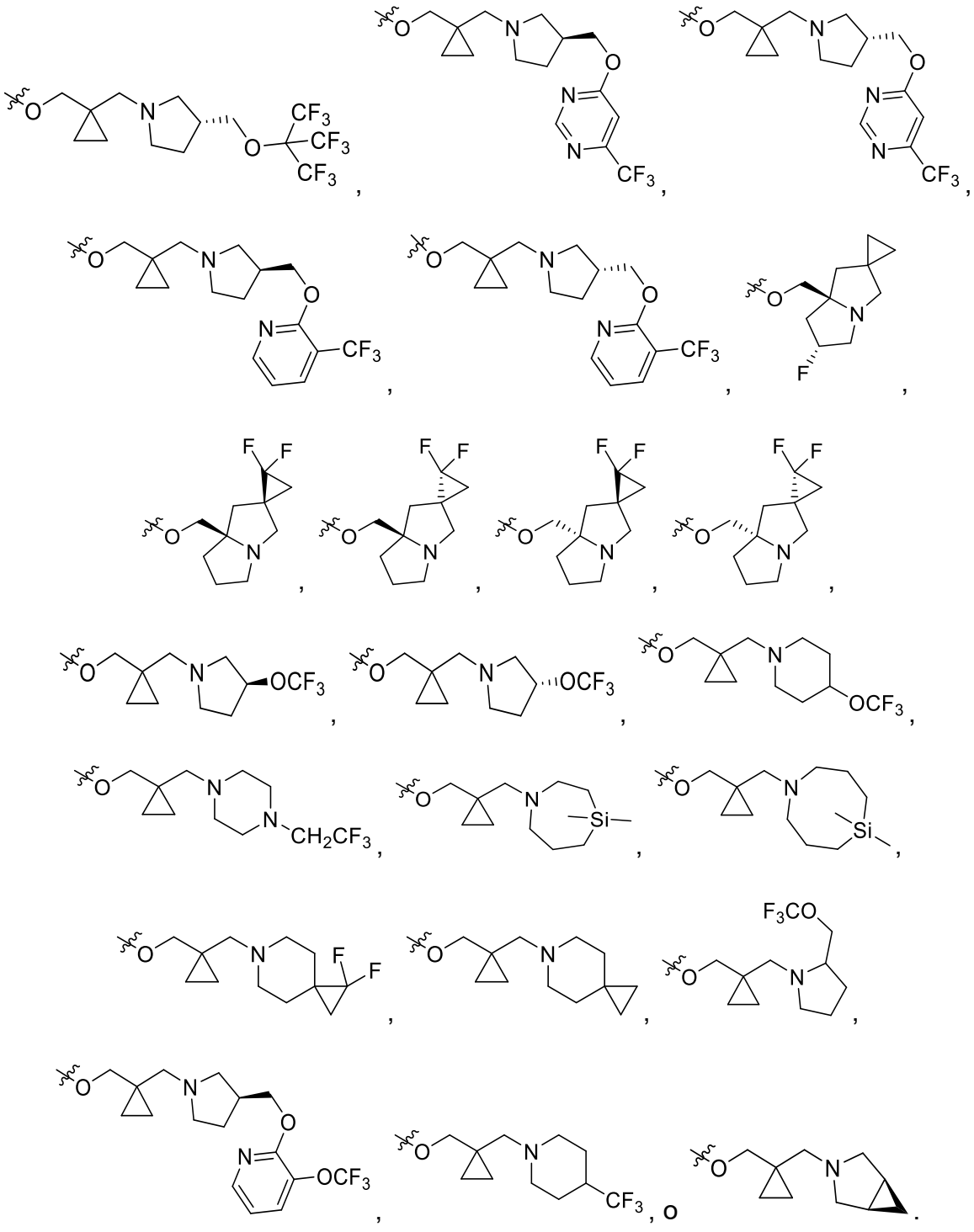


.

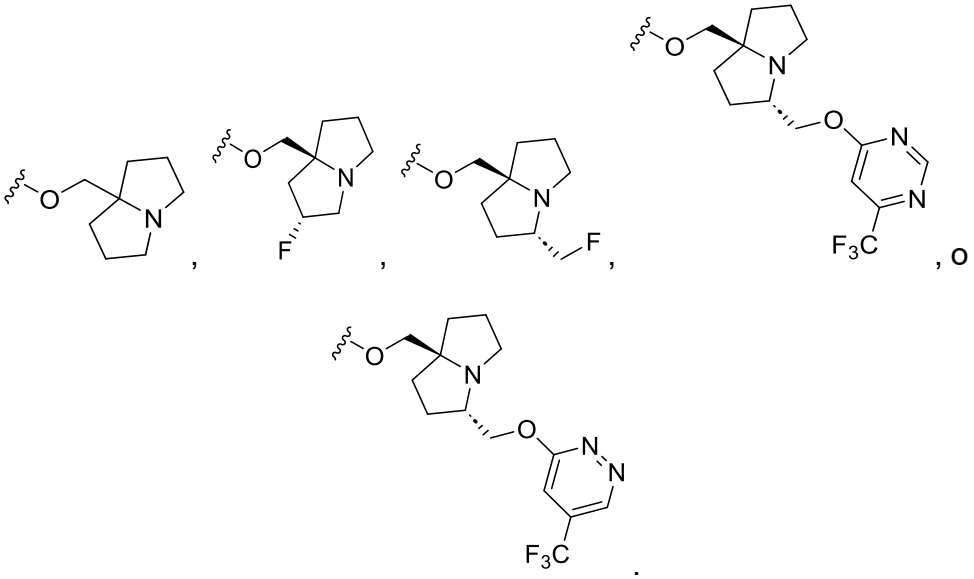
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la entidad –O-L^C-R^C es


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

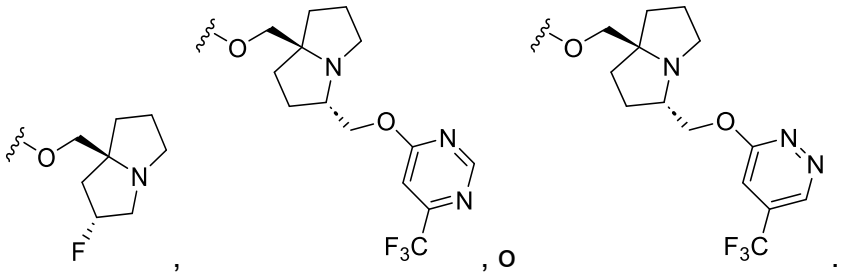

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



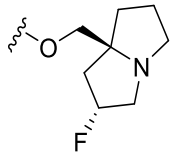
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la entidad –O-L^C-R^C es



En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la entidad –O-L^C-R^C es



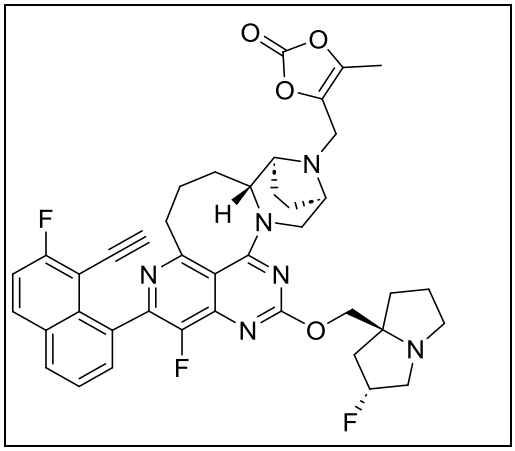
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la entidad –O-L^C-R^C es

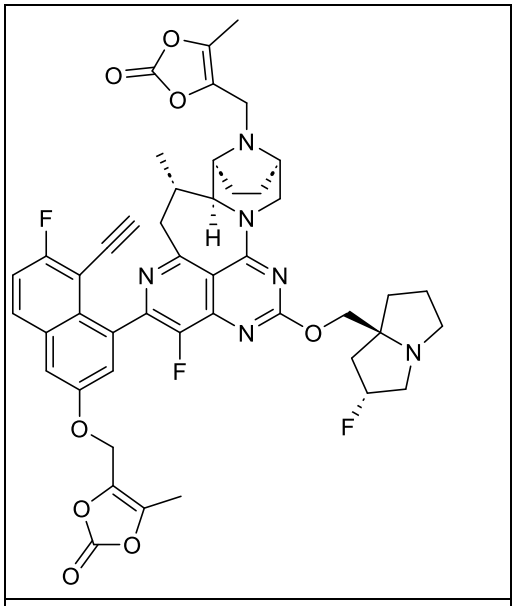


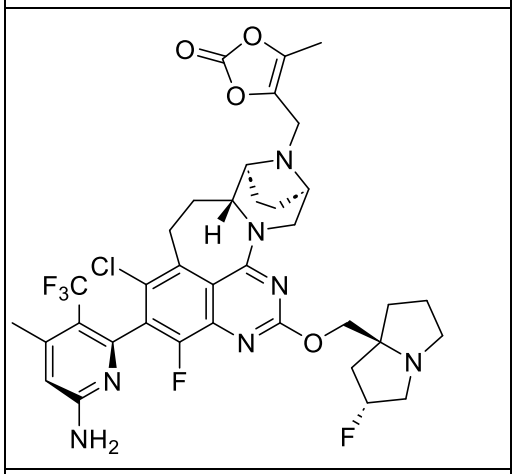
.

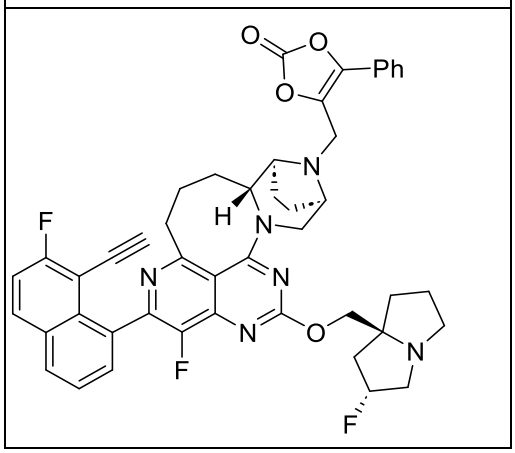
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^D es F o Cl. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^D es F.

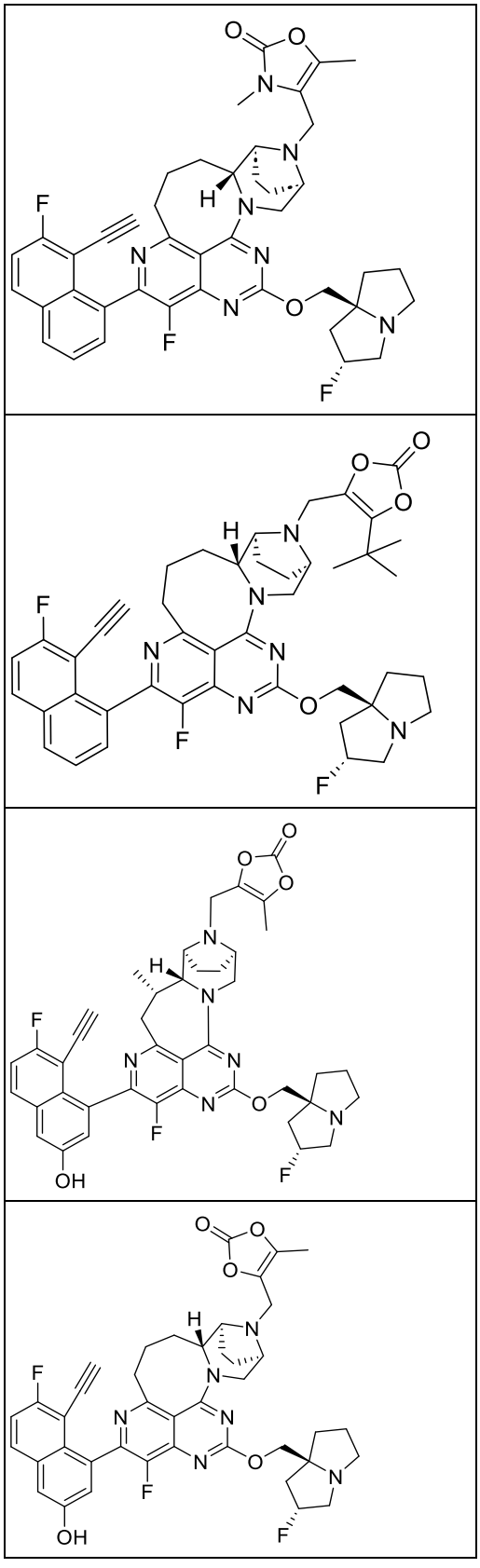
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene la estructura:

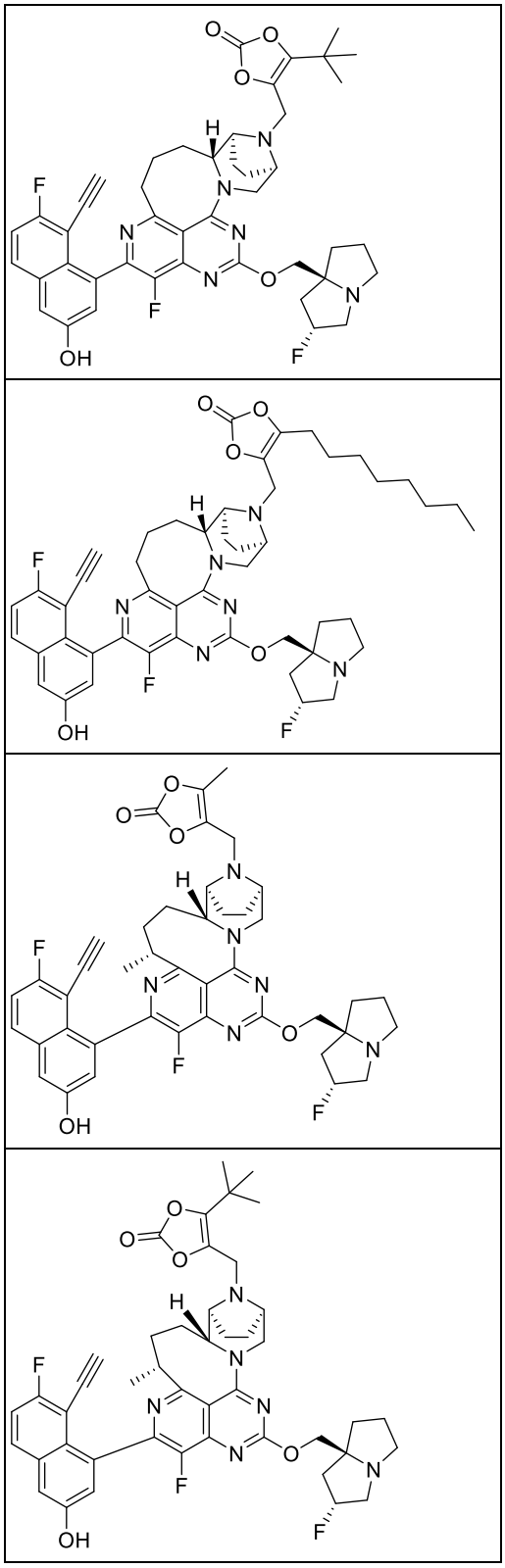


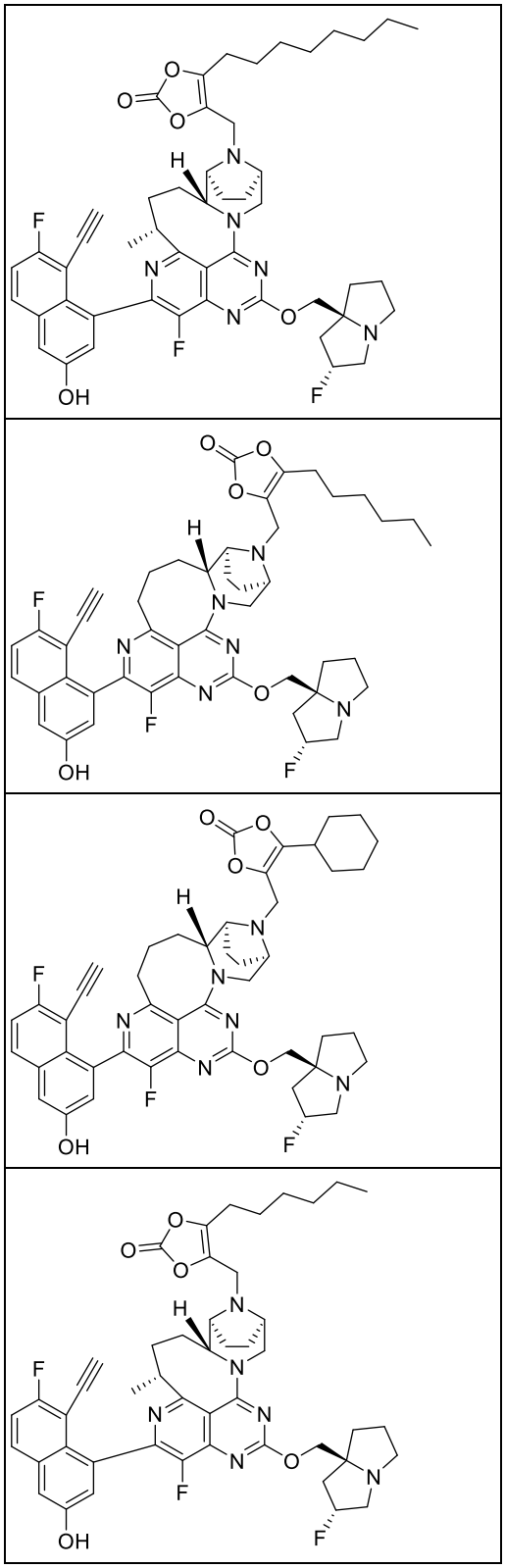


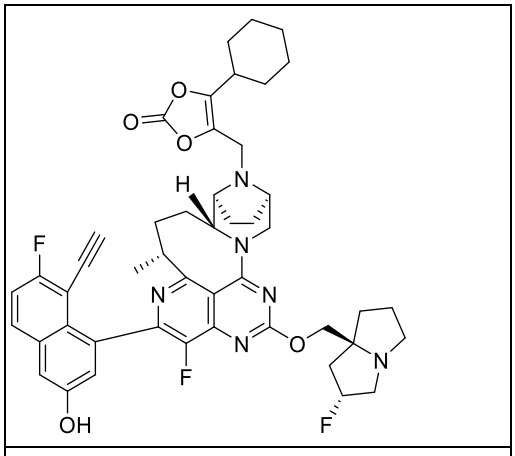


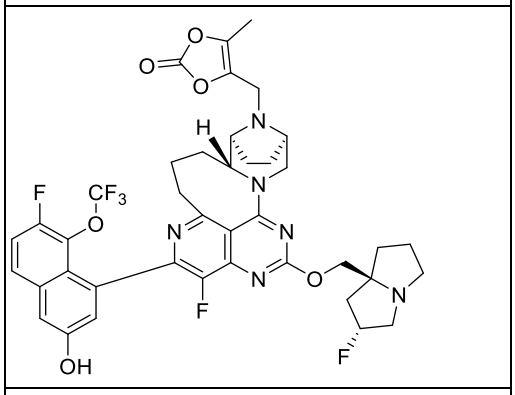


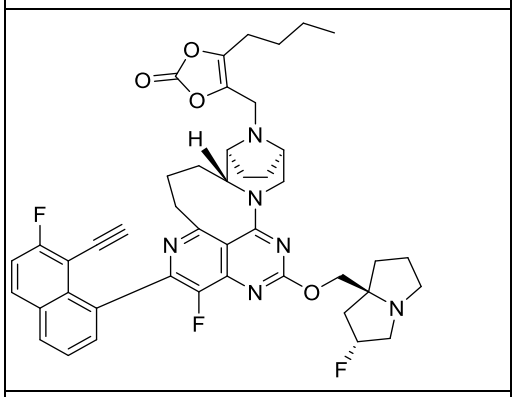


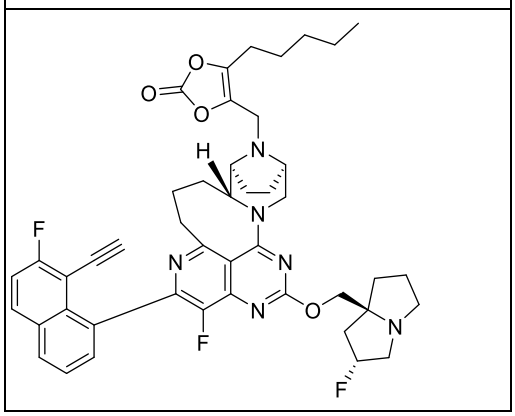


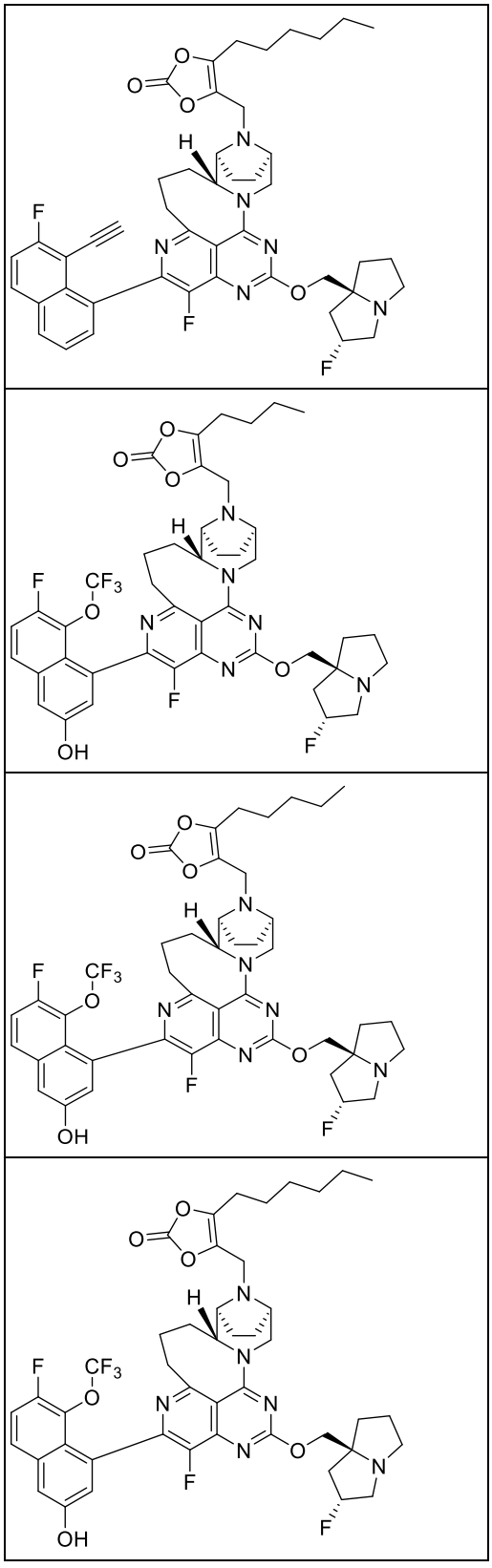


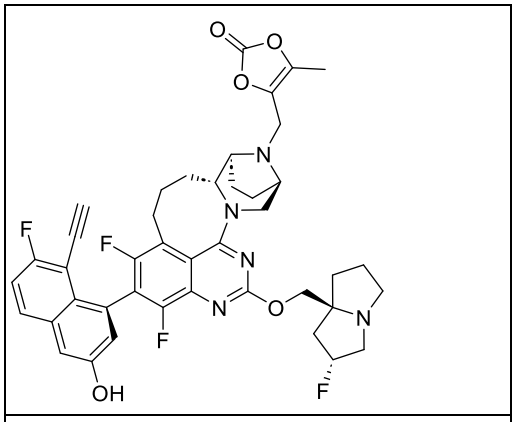


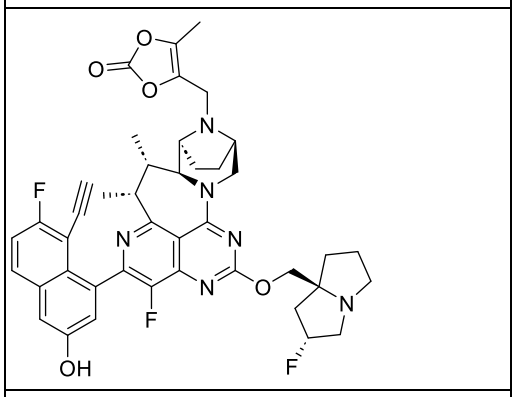


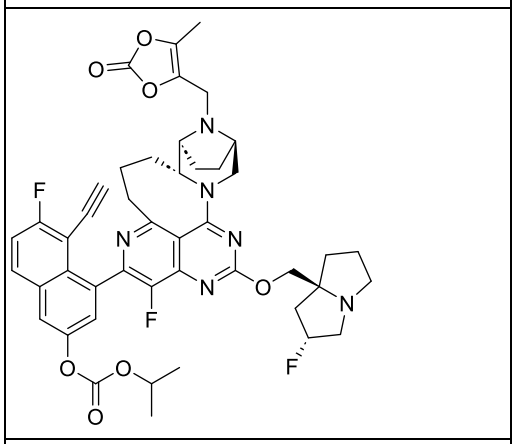


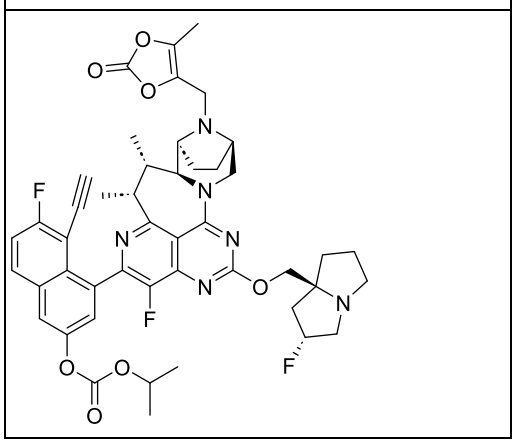


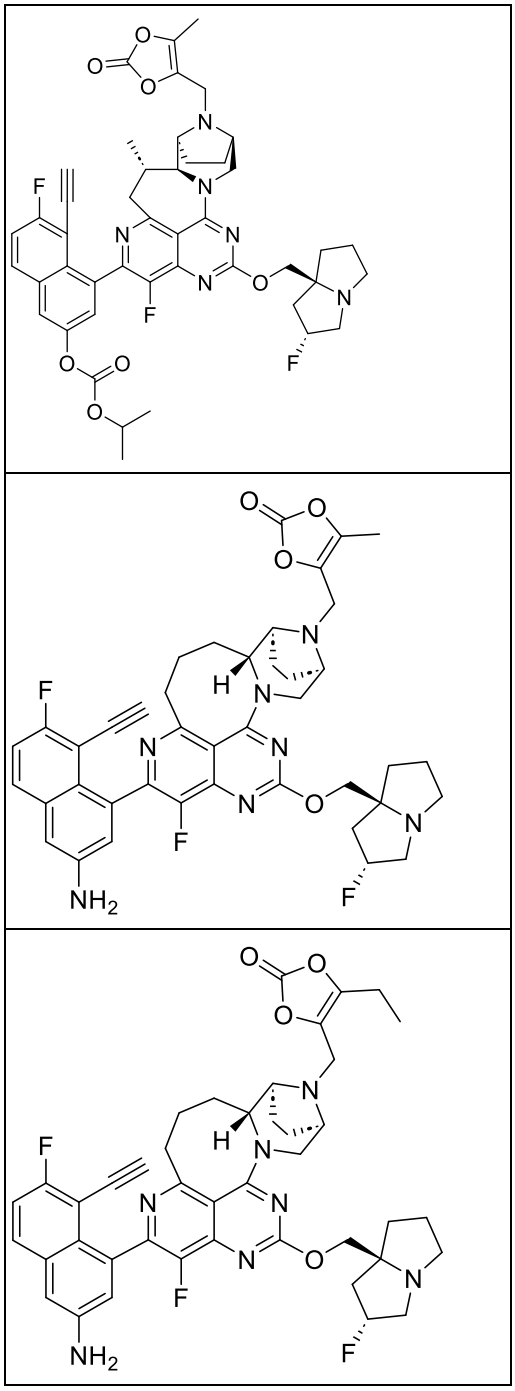


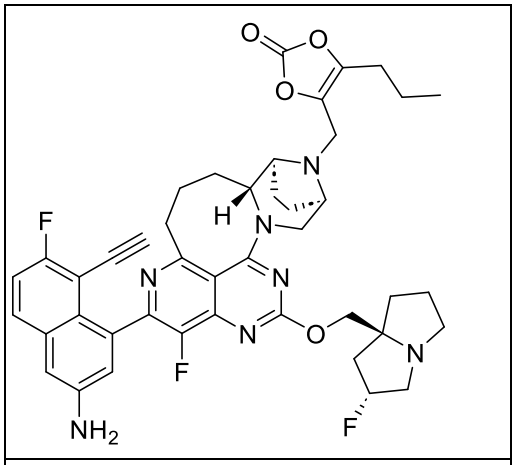


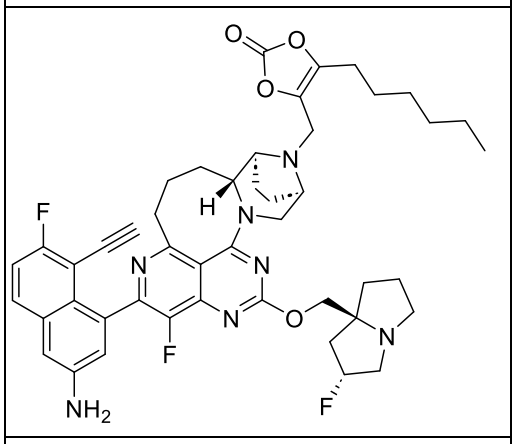


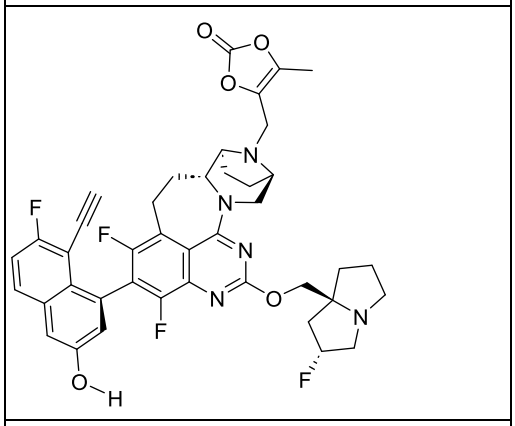


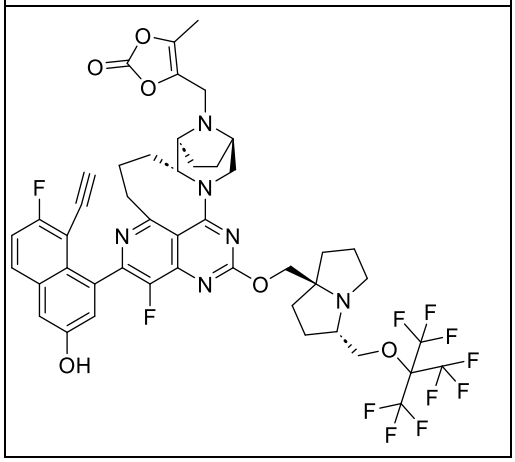


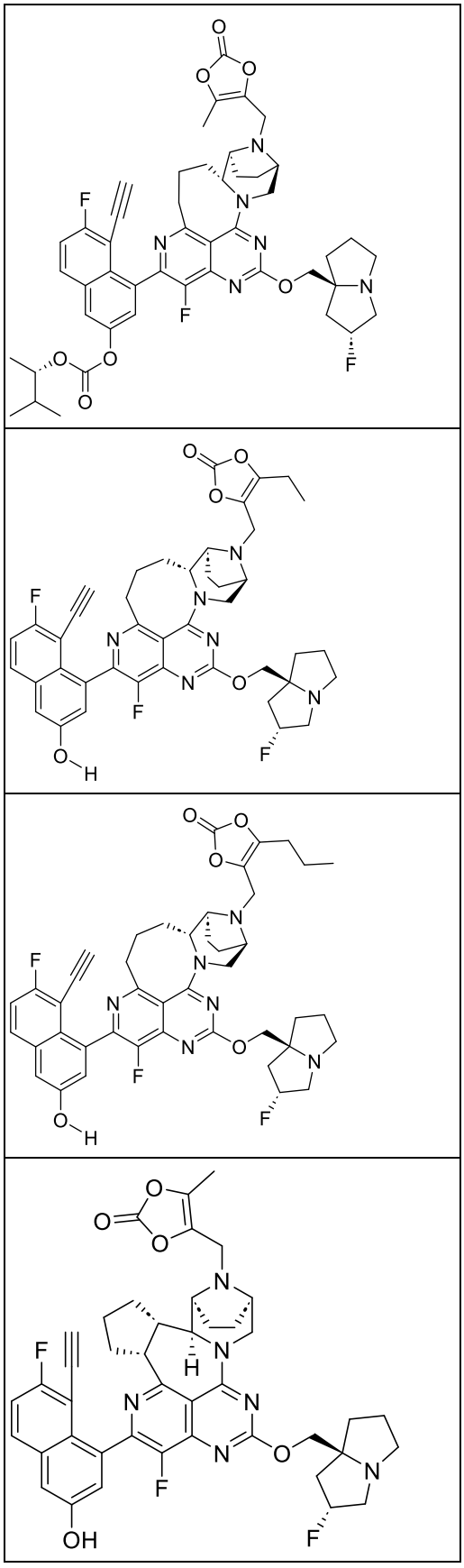


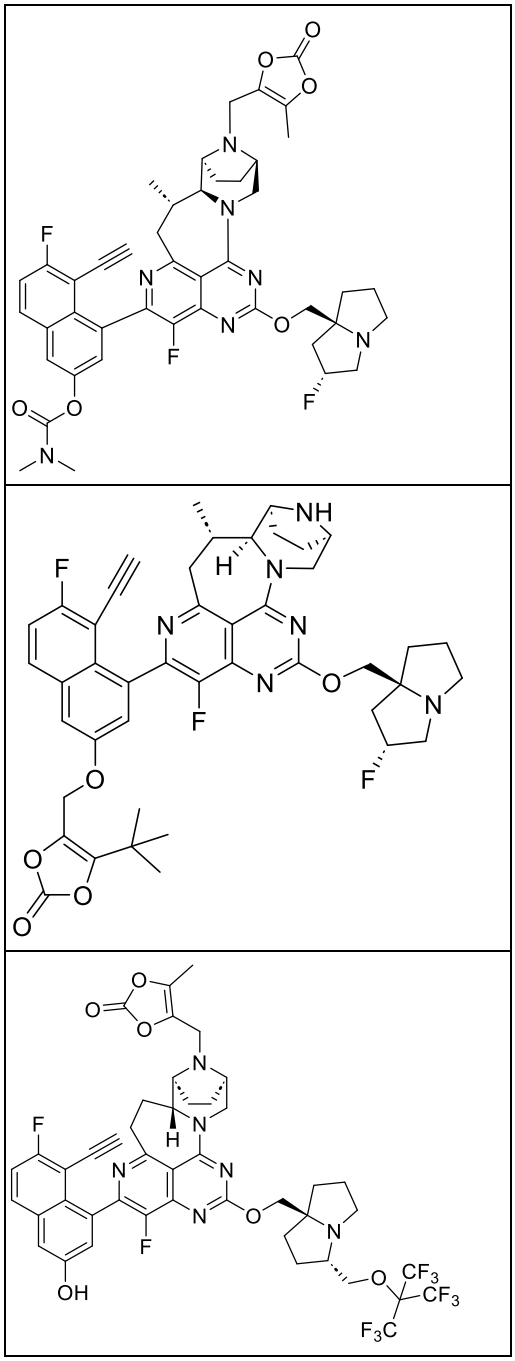


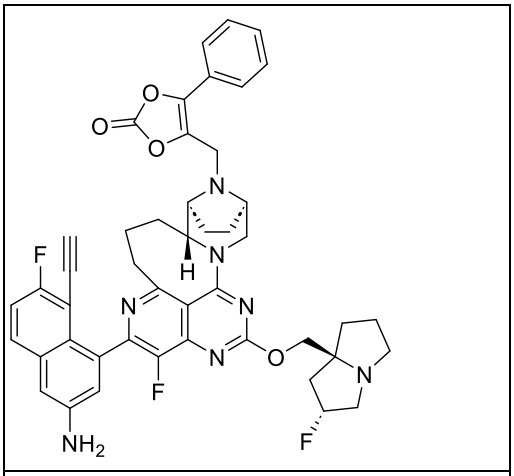


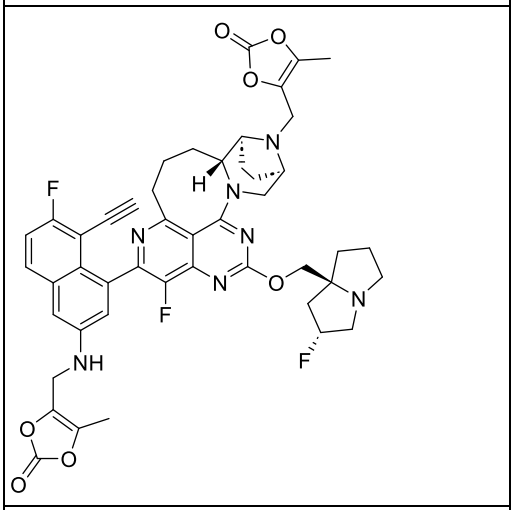


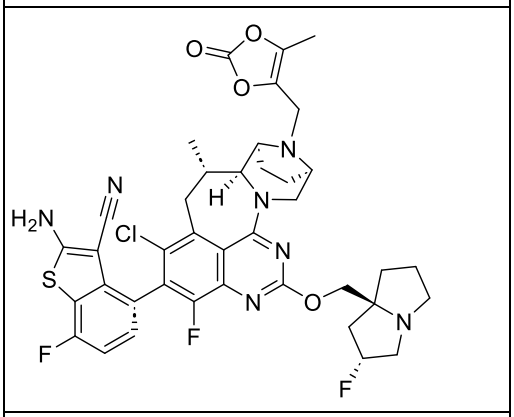


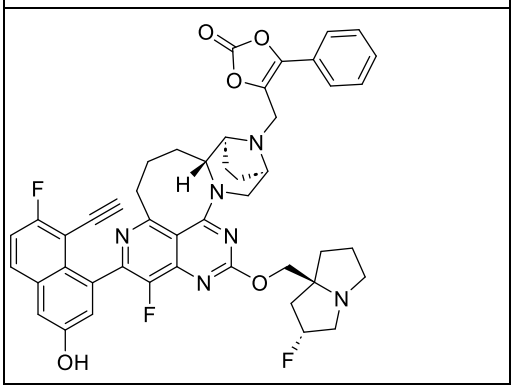


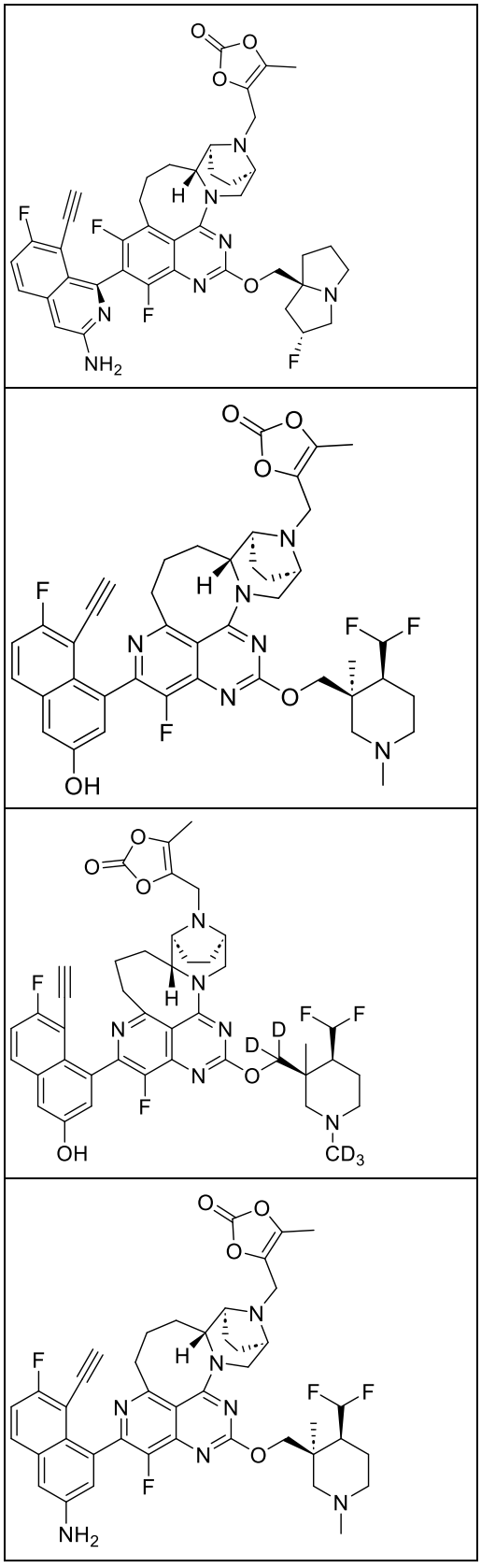


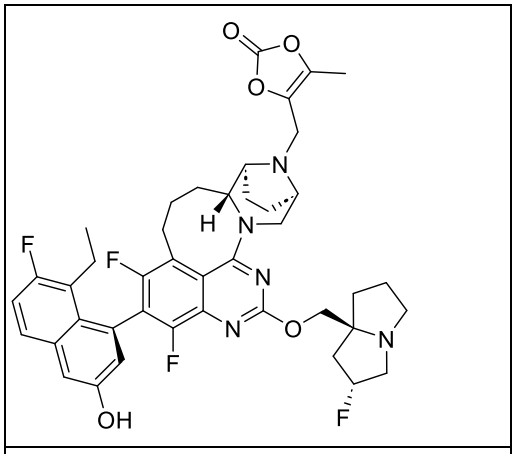


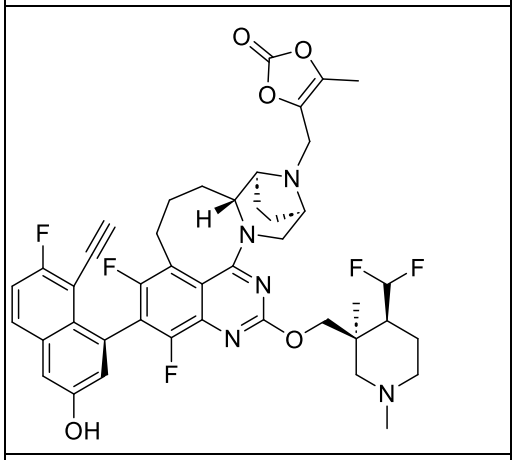


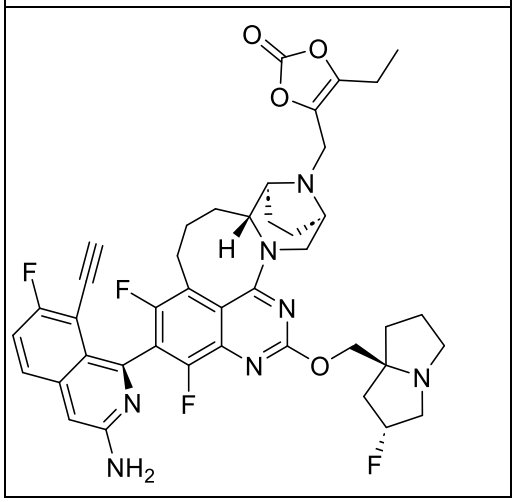


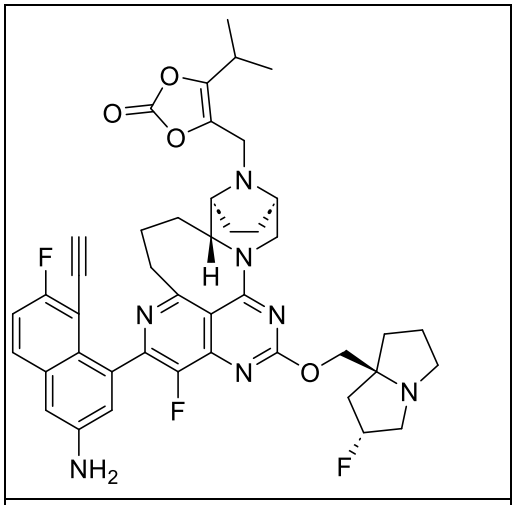


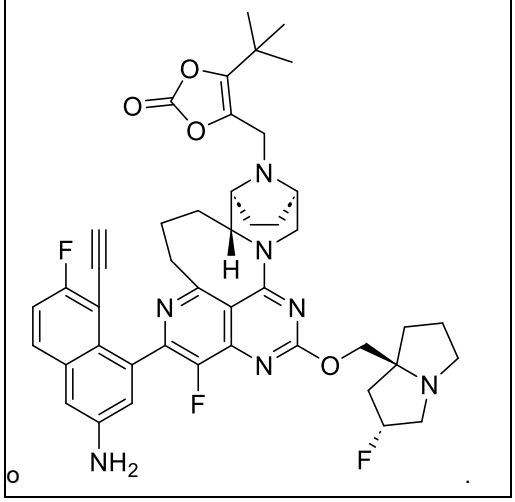






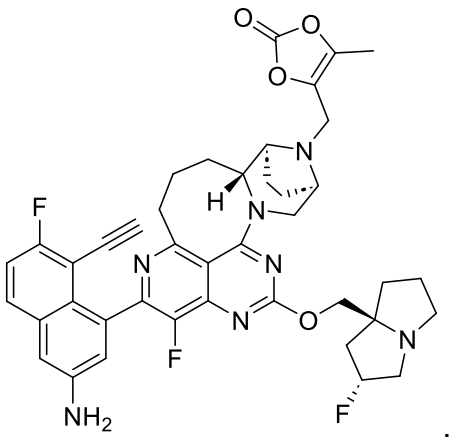






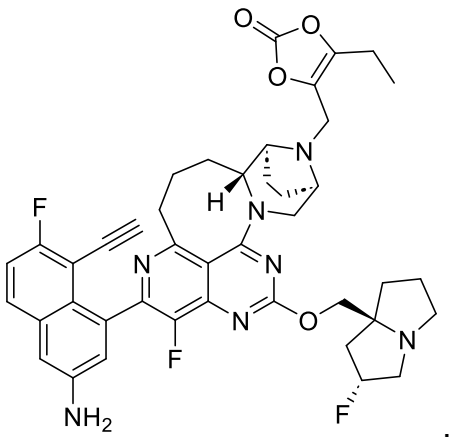
o .

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene una estructura:



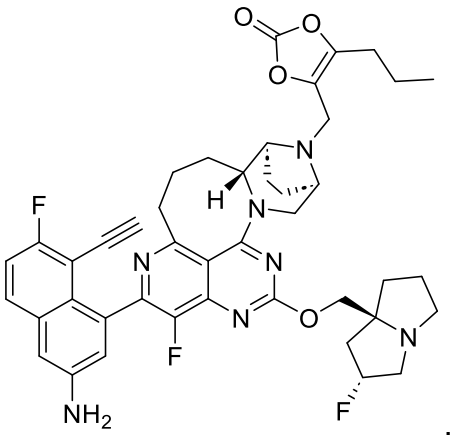
.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene una estructura:



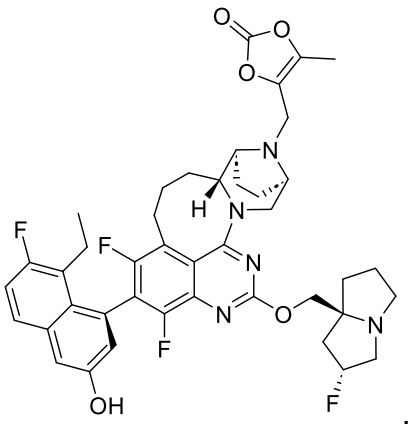
.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene una estructura:



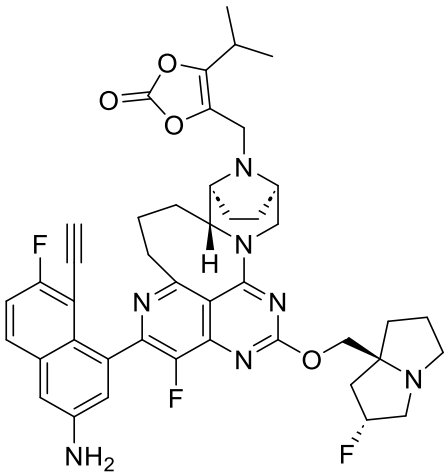
.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene una estructura:



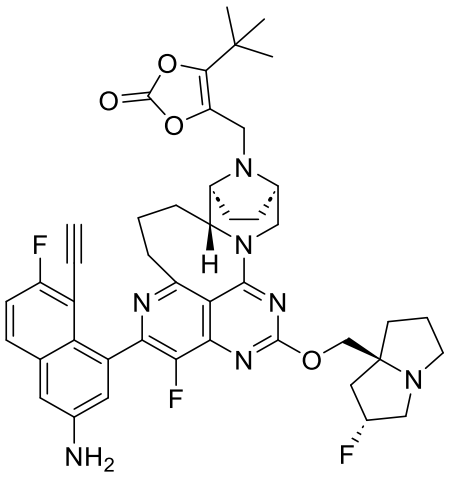
.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene una estructura:



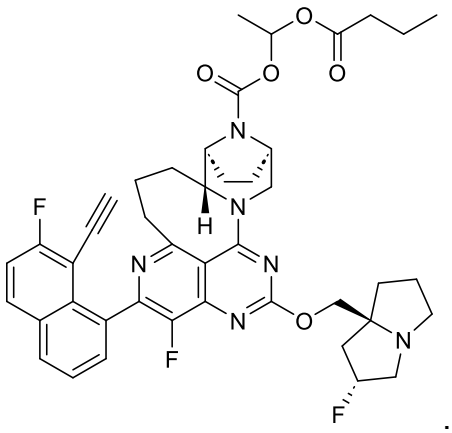
.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene una estructura:



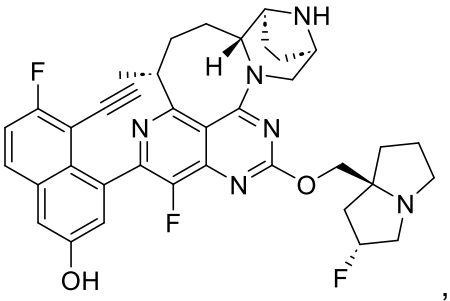
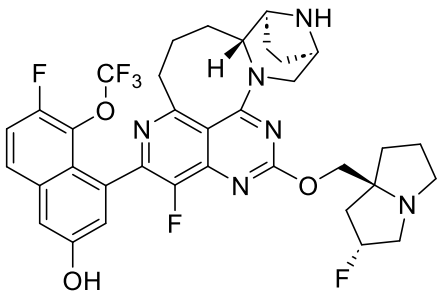
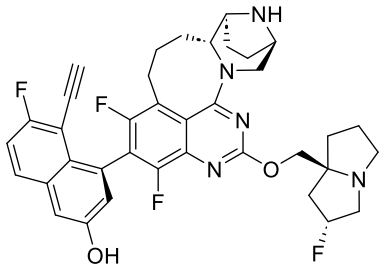
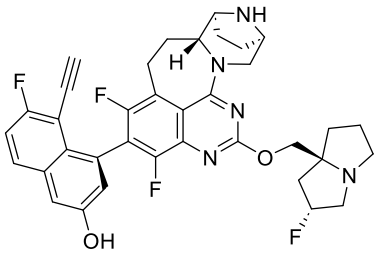
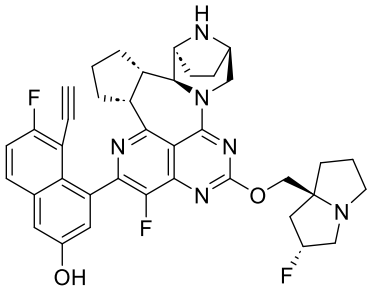
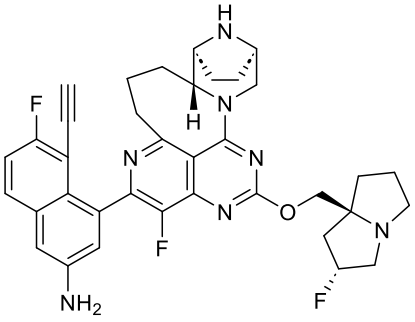
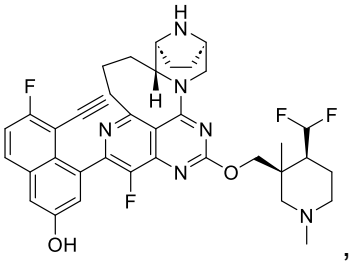
.

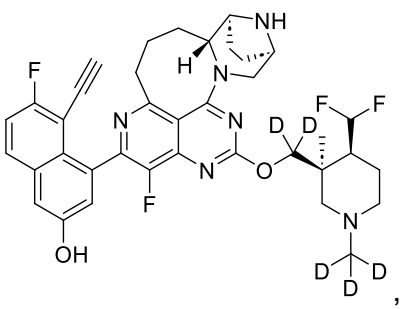
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene una estructura:



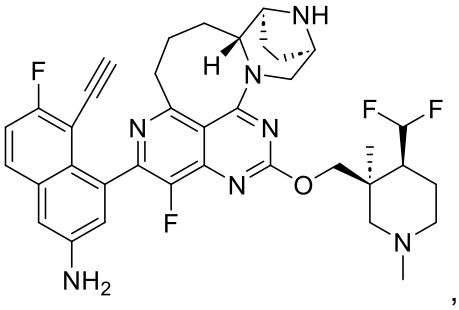
.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene una estructura:

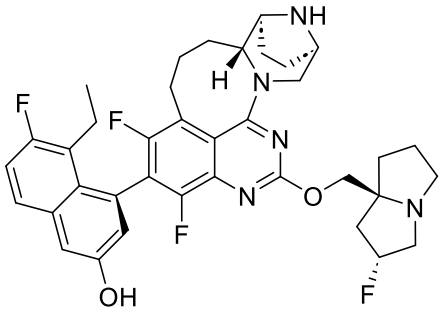

,

,

,

,

,

,

,



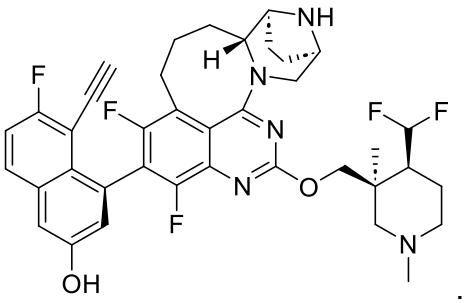
,



,



, o



.

También se incluyen en el ámbito de aplicación los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en la presente descripción. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y lo similar del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. En consecuencia, se incluyen compuestos novedosos y no obvios producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de este. Tales productos se identifican típicamente mediante la preparación de un compuesto radiomarcado (p. ej., ^{14}C o ^{3}H), que se administra por vía parenteral en una dosis detectable (p. ej., mayor que aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal, tal como rata, ratón, conejillo de indias, mono, o un hombre, lo que permite un tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (típicamente aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislar sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan

fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolito se determinan de manera convencional, p. ej., mediante análisis de MS o NMR. Generalmente, el análisis de metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios convencionales de metabolismo de fármacos. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de cualquier otra manera *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos incluso si no tienen actividad antiviral de HSV por sí mismos.

Se conocen recetas y métodos para determinar la estabilidad de compuestos en las secreciones gastrointestinales sustitutas. Los compuestos se definen en la presente descripción como estables en el tracto gastrointestinal donde menos de aproximadamente el 50 por ciento en moles de los grupos protegidos se desprotege en el jugo intestinal o gástrico sustituto después de la incubación durante 1 hora a 37 °C. El simple hecho de que los compuestos sean estables en el tracto gastrointestinal no significa que no puedan hidrolizarse *in vivo*. Los profármacos serán típicamente estables en el sistema digestivo, pero pueden estar sustancialmente hidrolizados en el fármaco parental en el lumen digestivo, hígado, pulmón u otro órgano metabólico, o dentro de las células en general. Como se usa en la presente descripción, se entiende que un profármaco es un compuesto que está diseñado químicamente para liberar eficientemente el fármaco parental después de superar las barreras biológicas para el suministro oral.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un profármaco. En algunas modalidades, el profármaco como se describe en la presente descripción exhibe una propiedad biológica

mejorada después de la administración *in vivo* en un sujeto, que incluye una farmacocinética mejorada, tal como una mayor exposición, una mayor biodisponibilidad oral y/o una mayor concentración sanguínea máxima y una distribución tisular mejorada, en comparación con la administración *in vivo* de una cantidad equivalente del fármaco parental en el sujeto.

IV. Composiciones farmacéuticas

También se describen en la presente descripción composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción (p. ej., un compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. También se proporciona en la presente descripción una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable Por ejemplo, se proporciona en la presente descripción una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden formularse con portadores y excipientes convencionales. Las tabletas pueden contener, por ejemplo, excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes, o una combinación de estos. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se destinan al suministro distinto a la administración oral generalmente será isotónica. Los excipientes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, los que se exponen en el

“Handbook of Pharmaceutical Excipients” (1986). Los excipientes pueden incluir, por ejemplo, ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, la formulación es básica. En algunas modalidades, la formulación es acídica. En algunas modalidades, la formulación tiene un pH neutro. En algunas modalidades, el pH de las formulaciones es de 2 a 11 (p. ej., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 5-11, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 8-9, 8-10, 8-11, 9-10, o 9-11).

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción tienen propiedades farmacocinéticas (p. ej., biodisponibilidad oral) adecuadas para la administración oral de los compuestos. Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden, por ejemplo, presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o tabletas, cada una que contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua-en-aceite. El ingrediente activo puede administrarse, por ejemplo, como un bolo, electuario, o pasta.

Una tableta puede elaborarse por compresión o moldeo, opcionalmente con al menos ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse mediante la compresión en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como, por ejemplo, un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, activo de superficie, agente dispersante, o una combinación de estos. Las tabletas moldeadas pueden producirse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente

activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, las tabletas pueden revestirse o ranurarse y opcionalmente se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en estas.

Para infecciones del ojo u otros tejidos externos (p. ej., boca y piel), las formulaciones pueden aplicarse como ungüento o crema tópica que contiene el(los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20 % p/p (que incluye ingrediente(s) activo(s) en un rango de 0,1 % a 20 % en incrementos de 0,1 % p/p tal como 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), de 0,2 % a 15 % p/p, o de 0,5 % a 10 % p/p. Cuando se formula en un ungüento, los ingredientes activos pueden usarse en algunas modalidades con una base de ungüento acuoso miscible en agua o parafínico. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

En algunas modalidades, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por ejemplo, de 30 % a 90 % (p. ej., 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %) p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (que incluye PEG 400) y mezclas de estos. En algunas modalidades, la base de crema puede incluir, por ejemplo, un compuesto que mejora la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de penetración dérmica incluyen, pero no se limitan a, sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados. En algunas modalidades, la crema o emulsión no incluye agua.

La fase oleosa de las emulsiones puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. En algunas modalidades, la fase comprende simplemente un emulsionante (conocido de cualquier otra manera como un

emulgente). En algunas modalidades, la fase comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa, un aceite, o una combinación de estos. En algunas modalidades, un emulsionante hidrófilo se incluye junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. Juntos, el(los) emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) pueden conformar la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa conforman la denominada base de ungüento emulsionante que puede formar la fase dispersa oleosa de las formulaciones cremosas.

Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para usar en la formulación pueden incluir, pero no se limitan a, TWEEN® 60, TWEEN® 80, SPAN® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, y combinaciones de estos.

La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación puede basarse en la obtención de las propiedades cosméticas deseadas. En algunas modalidades, la crema puede ser un producto no grasoso, que no mancha y lavable con una consistencia adecuada para evitar la fuga de tubos u otros recipientes. En algunas modalidades, los ésteres pueden incluirse, tal como, por ejemplo, ésteres alquilo mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo, una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como CRODAMOL® CAP, o una combinación de estos. En algunas modalidades, pueden incluirse lípidos de alto punto de fusión, tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se administran solos. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la

presente descripción se administran en composiciones farmacéuticas. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas son para uso veterinario. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas son para uso humano. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción incluyen al menos un agente terapéutico adicional. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción incluyen uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales es independientemente un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente hormonal, un agente antihormonal, un agente de tratamiento dirigido, o un agente antiangiogénesis.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden presentarse en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos adecuados conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones ilustrativas pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos pueden incluir la etapa de asociar un compuesto descrito en la presente descripción con el portador que constituye al menos los ingredientes accesorios. Generalmente, las formulaciones pueden prepararse al poner uniforme e íntimamente en asociación el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después, de ser necesario, moldear el producto.

Por ejemplo, cuando se usan para uso oral, pueden prepararse tabletas, comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, soluciones, jarabes o elixires. Las

formulaciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas y tales formulaciones pueden contener al menos agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables las tabletas que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que son adecuadas para la elaboración de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico o sódico, lactosa, calcio o fosfato sódico; agentes granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden no estar revestidas o pueden revestirse mediante técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede usarse un material de retardo de tiempo tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral pueden presentarse además como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de maní, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas pueden contener los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Tales excipientes pueden incluir, por ejemplo, un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de

sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (p. ej., lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (p. ej., estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p. ej., heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido hexitol (p. ej., monooleato de polioxietileno sorbitano). La suspensión acuosa también puede contener, por ejemplo, al menos conservantes tales como etilo o n-propilo p-hidroxi-benzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, uno o más agentes edulcorantes, (tales como sacarosa o sacarina), o combinaciones de estos. Otros ejemplos no limitantes de agentes de suspensión incluyen la ciclodextrina. En algunas modalidades, el agente de suspensión es sulfobutil éter beta-ciclodextrina (SEB-beta-CD), por ejemplo, CAPTISOL®.

Las suspensiones oleosas pueden formularse al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal (p. ej., aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco, o una combinación de estos), un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una combinación de estos. Las suspensiones orales pueden contener, por ejemplo, un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura, alcohol cetílico, o una combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y/o los agentes saborizantes se añaden para proporcionar una preparación oral sabrosa. En algunas modalidades, las formulaciones descritas en la presente descripción se conservan mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa al añadir agua pueden proporcionar el ingrediente activo en

mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión, un conservante, y combinaciones de estos. Los agentes humectantes o dispersantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por aquellos descritos anteriormente. También pueden presentarse excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, saborizantes y agentes colorantes.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma acacia y goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como polioxietileno de monooleato de sorbitán. La emulsión también puede contener edulcorantes y agentes saborizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como por ejemplo, glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener, por ejemplo, un demulcente, un conservante, un saborizante, un agente colorante, o una combinación de estos.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de preparaciones inyectables o intravenosas estériles, tales como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación intravenosa o inyectable estéril puede ser además una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal

como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden usarse se encuentra agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles pueden usarse como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede usarse cualquier aceite fijo blando que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico pueden usarse igualmente en la preparación de inyectables. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden usarse incluye, pero no se limitan a, agua, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio, y solución hipertónica de cloruro de sodio.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación programada prevista para la administración oral a humanos puede contener de aproximadamente 1 mg a 2000 mg de material activo compuesto con una cantidad conveniente y adecuada de material portador, que puede variar de 5 % a 95 % de las formulaciones totales (peso:peso). Por ejemplo, una formulación de liberación programada prevista para la administración oral a humanos puede contener de aproximadamente 1 mg a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad conveniente y adecuada de material portador, que puede variar de 5 % a 95 % de las formulaciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de 3 μg a 500 μg del ingrediente activo por mililitro de solución para que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen además gotas para los ojos, en donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se incluyen en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción en una concentración de 0,5 % a 20 % (p. ej., 0,5 % a 10 %, 1,5 % p/p).

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas pueden comprender un ingrediente activo (es decir, un compuesto descrito en la presente descripción y/o agentes terapéuticos adicionales) en una base aromatizada, usualmente, sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, reguladores, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de rociado que contienen, además del ingrediente activo, tales portadores considerados en la técnica como adecuados.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollas selladas y frascos, y pueden almacenarse en una condición de secado en el frío (liofilizada) que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis unitaria diaria, como se indicó anteriormente en la presente descripción, o una fracción adecuada de esta, del ingrediente activo.

Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellas adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Además, se proporcionan formulaciones veterinarias que comprenden un compuesto descrito en la presente descripción junto con un portador veterinario para ello.

Los portadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la formulación y pueden ser sólidos, líquidos o gaseosos que de cualquier otra manera son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas formulaciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral, o por cualquier otra vía deseada.

Los compuestos de la presente descripción se usan para proporcionar composiciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como ingrediente activo uno o más de los compuestos (“formulaciones de liberación controlada”) en las que la liberación del ingrediente activo puede controlarse y

regularse para permitir una dosificación menor en frecuencia o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un ingrediente activo determinado.

La dosis efectiva de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la condición que se esté tratando, la toxicidad, si el compuesto se está usando profilácticamente (dosis inferior) o contra una infección viral activa, el método de suministro y la formulación farmacéutica, y será determinada por el médico clínico usando estudios convencionales de incremento escalonado de dosis. En algunas modalidades, la dosis efectiva es de 0,0001 a 100 mg/kg de peso corporal por día; por ejemplo, de 10 a 30 mg/kg de peso corporal por día; de 15 a 25 mg/kg de peso corporal por día; de 10 a 15 mg/kg de peso corporal por día; o de 20 a 30 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis diaria candidata para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal puede variar de 1 mg a 2000 mg (p. ej., de 5 mg a 500 mg, de 500 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 2000 mg), y puede tomar la forma de dosis únicas o múltiples. Por ejemplo, la dosis diaria candidata para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal puede variar de 1 mg a 1000 mg (p. ej., 5 mg a 500 mg), y puede tomar la forma de dosis únicas o múltiples.

V. Kits

También se proporcionan en la presente descripción kits que incluyen un compuesto descrito en la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, los kits descritos en la presente descripción pueden comprender una etiqueta y/o instrucciones para usar el compuesto en el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto (p. ej., ser humano) que lo necesita. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es la infección viral.

En algunas modalidades, el kit también puede comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o instrucciones para usar agentes terapéuticos adicionales en combinación con el compuesto descrito en la presente descripción en el tratamiento de la enfermedad o afección en un sujeto (p. ej., ser humano) que lo necesita.

En algunas modalidades, los kits proporcionados en la presente descripción comprenden unidades de dosis individuales de un compuesto como se describe en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de estos. Los ejemplos de unidades de dosificación individuales pueden incluir píldoras, tabletas, cápsulas, jeringas precargadas o cartuchos de jeringas, bolsas IV, inhaladores, nebulizadores, etc., cada una de las cuales comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto en cuestión, o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de este. En algunas modalidades, el kit puede contener una sola unidad de dosificación, y en otras modalidades están presentes múltiples unidades de dosificación, tal como la cantidad de unidades de dosificación requeridas para un régimen o período especificado.

También se proporcionan artículos de elaboración que incluyen un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero de estos; y un recipiente. En algunas modalidades, el contenedor del artículo de elaboración es un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada, empaque tipo burbuja, estaño, lata, botella, caja, una bolsa intravenosa, un inhalador o un nebulizador.

VI. Administración

Uno o más de los compuestos de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), o (IIb-2), (en la presente descripción denominados ingredientes activos) se administran mediante cualquier vía adecuada para la condición que se tratará. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (que incluye la bucal y sublingual), vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratumoral, intratecal y epidural), y lo similar. Se apreciará que la vía pueda variar con, por ejemplo, la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos en la presente descripción es que están biodisponibles por vía oral y pueden administrarse en dosis orales.

Los compuestos de la presente descripción (también denominados en la presente descripción ingredientes activos) pueden administrarse por cualquier vía adecuada para la afección que se tratará.

Las vías adecuadas incluyen la vía oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y lo similar. Se apreciará que la vía pueda variar con, por ejemplo, la condición del receptor. Una ventaja de ciertos compuestos descritos en la presente descripción es que están biodisponibles por vía oral y pueden administrarse en dosis orales.

Un compuesto de la presente descripción puede administrarse a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación efectiva durante un período o duración que se desee, tal como al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses o al menos aproximadamente 12 meses o más. En

algunas modalidades, el compuesto se administra en un horario diario o intermitente durante la duración de la vida del individuo.

La dosis o la frecuencia de dosificación de un compuesto de la presente descripción puede ajustarse en el transcurso del tratamiento, basada en el criterio del médico que la administra.

El compuesto puede administrarse a un individuo (p. ej., un ser humano) en una cantidad efectiva. En algunas modalidades, el compuesto se administra una vez al día.

El compuesto puede administrarse por cualquier vía y medio útil, tal como mediante administración oral o parenteral (p. ej., intravenosa). Las cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto pueden incluir de aproximadamente 0,00001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, tal como de aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 30 mg por día, o tal como de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg por día.

Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de la presente descripción (p. ej., de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg de compuesto). Las cantidades terapéuticamente eficaces pueden incluir de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente

1000 mg por dosis, tal como de aproximadamente 50 mg por dosis a aproximadamente 500 mg por dosis, tal como de aproximadamente 100 mg por dosis a aproximadamente 400 mg por dosis, tal como de aproximadamente 150 mg por dosis a aproximadamente 350 mg por dosis, tal como de aproximadamente 200 mg por dosis a aproximadamente 300 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de la presente descripción son aproximadamente 100, aproximadamente 125, aproximadamente 150, aproximadamente 175, aproximadamente 200, aproximadamente 225, aproximadamente 250, aproximadamente 275, aproximadamente 300, aproximadamente 325, aproximadamente 350, aproximadamente 375, aproximadamente 400, aproximadamente 425, aproximadamente 450, aproximadamente 475, o aproximadamente 500 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de la presente descripción son aproximadamente 100 mg por dosis, o aproximadamente 125, aproximadamente 150, aproximadamente 175, aproximadamente 200, aproximadamente 225, aproximadamente 250, aproximadamente 275, aproximadamente 300, aproximadamente 325, aproximadamente 350, aproximadamente 375, aproximadamente 400, aproximadamente 425, aproximadamente 450, o aproximadamente 500 mg por dosis. Una dosis única puede administrarse por hora, diariamente o semanalmente. Por ejemplo, una dosis única puede administrarse una vez aproximadamente cada 1 hora, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 12, aproximadamente 16 o una vez aproximadamente cada 24 horas. Una dosis única también puede administrarse una vez aproximadamente cada 1 día, aproximadamente 2, aproximadamente 3,

aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, o una vez aproximadamente cada 7 días. Una dosis única también puede administrarse una vez aproximadamente cada 1 semana, aproximadamente 2, aproximadamente 3, o una vez aproximadamente cada 4 semanas. En algunas modalidades, una dosis única puede administrarse aproximadamente una vez a la semana. Una dosis única también puede administrarse aproximadamente una vez al mes.

Otras cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de la presente descripción son aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 85, aproximadamente 90, aproximadamente 95, o aproximadamente 100 mg por dosis.

La frecuencia de la dosificación del compuesto de la presente descripción puede determinarse por las necesidades del paciente individual y puede ser, por ejemplo, una vez al día o dos veces, o más veces, por día. La administración del compuesto continúa mientras sea necesario para tratar la enfermedad o afección. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse a un ser humano que tiene cáncer durante un período de aproximadamente 20 días a aproximadamente 180 días o, por ejemplo, durante un período de aproximadamente 20 días a aproximadamente 90 días o, por ejemplo, durante un período de aproximadamente 30 días a aproximadamente 60 días.

La administración puede ser intermitente, con un período de varios o más días durante los cuales un paciente recibe una dosis diaria del compuesto de la presente descripción seguida de un período de varios o más días durante los cuales un paciente no recibe una dosis diaria del compuesto. Por ejemplo, un paciente puede

recibir una dosis del compuesto cada dos días, o tres veces por semana. Nuevamente, a manera de ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto cada día durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 14 días, seguido de un período de aproximadamente 7 a aproximadamente 21 días durante el cual el paciente no recibe una dosis del compuesto, seguido de un período posterior (p. ej., de aproximadamente 1 a aproximadamente 14 días) durante el cual el paciente recibe nuevamente una dosis diaria del compuesto. Pueden repetirse períodos alternativos de administración del compuesto, seguidos de la no administración del compuesto, según se requiera clínicamente para tratar al paciente.

En algunas modalidades, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, y un excipiente farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporcionan kits que comprenden un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, un

compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos y/o pueden seleccionarse de clases diferentes de agentes terapéuticos.

En algunas modalidades, cuando un compuesto de la presente descripción se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe en la presente descripción, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un paciente, por ejemplo, como una forma de dosificación sólida para la administración oral.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción se coadministra con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente descripción, frecuentemente es deseable ralentizar la absorción de un compuesto de inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa hidrosolubilidad. Después, la velocidad de absorción del compuesto depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma del compuesto administrado por vía parenteral se logra al disolver o suspender un compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se realizan formando

matrices microencapsuladas de un compuesto en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación del compuesto y el polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósitos inyectables también se preparan al atrapar un compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

VII. Métodos de uso

La descripción se relaciona además usando compuestos descritos en la presente descripción para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y/o afecciones a través de la inhibición de KRAS G12D y/o G12C. Además, la presente descripción se relaciona con el uso de dichos compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de cáncer.

Los medicamentos como se denominan en la presente descripción pueden prepararse mediante procesos convencionales, que incluyen la combinación de un compuesto de acuerdo con la presente descripción y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, se proporciona en la presente descripción un método para inhibir la proteína KRAS G12D en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1), o (IIb-2).

En algunas modalidades, se proporciona en la presente descripción un tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2).

En algunas modalidades, se proporciona en la presente descripción un método para tratar y/o prevenir un cáncer.

En algunas modalidades, se proporciona en la presente descripción un método para tratar y/o prevenir un cáncer asociado a KRAS G12D.

En algunas modalidades, se proporciona en la presente descripción un método para reducir la proliferación de una célula que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2).

En algunas modalidades, la enfermedad o afección mediada por KRAS G12D incluye cáncer. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer hematológico. En algunas modalidades, el cáncer incluye un tumor sólido. En algunas modalidades, el cáncer incluye un tumor maligno. En algunas modalidades, el cáncer incluye un cáncer metastásico. En algunas modalidades, el cáncer es resistente o refractario a uno o más tratamientos contra el cáncer. En algunas modalidades, más de aproximadamente el 50 % de las células cancerosas expresan de manera detectable uno o más receptores de punto de regulación inmunitario de superficie celular (*p. ej.*, denominado cáncer o tumor “caliente”). En algunas modalidades, más de aproximadamente 1 % y menos de aproximadamente 50 % de las células

cancerosas expresan de manera detectable uno o más receptores de punto de regulación inmunitario de la superficie celular (*p. ej.*, denominado cáncer o tumor "tibio"). En algunas modalidades, menos de aproximadamente el 1 % de las células cancerosas expresan de manera detectable una o más receptoras de puntos de control inmunes de la superficie celular (*p. ej.*, denominado cáncer o tumor "frío").

El algunas modalidades, la enfermedad o afección asociada a KRAS G12D es un cáncer hematológico, *p. ej.*, a leucemia (p. ej., leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), LLA de células B, síndrome mielodisplásico (MDS, por sus siglas en inglés), enfermedad mieloproliferativa (MPD, por sus siglas en inglés), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia indiferenciada), un linfoma (p. ej., linfoma linfocítico pequeño (SLL, por sus siglas en inglés), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (FL, por sus siglas en inglés), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés), linfoma de la zona marginal (MZL, por sus siglas en inglés), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM, por sus siglas en inglés)) y/o mieloma (p. ej., mieloma múltiple (MM)).

En algunas modalidades, la enfermedad o afección asociada a KRAS G12D es un tumor epitelial (p. ej., un carcinoma, un carcinoma de células escamosas, un carcinoma de células basales, una neoplasia intraepitelial escamosa), un tumor glandular (p. ej., un adenocarcinoma, un adenoma, un adenomioma), un tumor de tejido blando o mesenquimal (p. ej., un sarcoma, un rabdomiosarcoma, un leiomiarcoma, un liposarcoma, un fibrosarcoma, una dermatofibrosarcoma, un neurofrosarcoma, un histiocitoma fibroso, un angiosarcoma, un angiomixoma, un leiomioma, un condroma, un condrosarcoma, un sarcoma alveolar de partes

blandas, un hemangioendotelioma epitelioide, un tumor de Spitz, un sarcoma sinovial), o un linfoma.

En algunas modalidades, la enfermedad o afección asociada a KRAS G12D incluye un tumor sólido en que surge de un tejido u órgano, tal como:

- hueso (*p. ej.*, adamantinoma, quistes óseos aneurismáticos, angiosarcoma, condroblastoma, condroma, fibroma condromixoide, condrosarcoma, cordoma, condrosarcoma desdiferenciado, encondroma, hemangioendotelioma epitelioide, displasia fibrosa ósea, tumor óseo de células gigantes, hemangiomas y lesiones afines, osteoblastoma, osteocondroma, osteosarcoma, osteoma osteoide, osteoma, condroma perióstico, tumor desmoide, sarcoma de Ewing);
- labios y cavidad oral (p. ej., ameloblastoma odontogénico, leucoplasia oral, carcinoma de células escamosas orales, melanoma primario de la mucosa oral); glándulas salivales (p. ej., adenoma pleomórfico de la glándula salival, carcinoma adenoide quístico de la glándula salival, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, tumores de Warthin de la glándula salival);
- esófago (p. ej., esófago de Barrett, displasia y adenocarcinoma);
- tracto gastrointestinal, que incluye el estómago (p. ej., adenocarcinoma gástrico, linfoma gástrico primario, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), depósitos metastásicos, carcinoides gástricos, sarcomas gástricos, carcinoma neuroendocrino, carcinoma de células escamosas primario gástrico, adenoacantomas gástricos), intestinos y músculo liso

(p. ej., leiomiomatosis intravenosa), colon (p. ej., adenocarcinoma colorrectal), recto, ano;

- páncreas (p. ej., neoplasias serosas, que incluyen cistadenoma seroso microquístico o macroquístico, cistadenoma seroso sólido, neoplasia quística serosa asociada a Von Hippel-Lindau (VHL), cistadenocarcinoma seroso; neoplasias mucinosas quísticas (MCN), neoplasias mucinosas papilares intraductales (IPMN), neoplasias papilares oncocíticas intraductales (IOPN), neoplasias tubulares intraductales, neoplasias acinares quísticas, que incluyen cistoadenoma de células acinares, cistadenocarcinoma de células acinares, adenocarcinoma pancreático, adenocarcinomas ductales pancreáticos invasivos, que incluyen adenocarcinoma tubular, carcinoma adenoescamoso, carcinoma coloide, carcinoma medular, carcinoma hepatoide, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma indiferenciado, carcinoma indiferenciado con células gigantes similares a osteoclastos, carcinoma de células acinares, neoplasias neuroendocrinas, microadenoma neuroendocrino, tumores neuroendocrinos (NET), carcinoma neuroendocrino (NEC), que incluye NEC de células pequeñas o células grandes, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, NET productores de serotonina, somatostatinoma, VIPoma, neoplasias sólidas pseudopapilares (SPN), pancreatoblastoma);
- vesícula biliar (p. ej., carcinoma de la vesícula biliar y conductos biliares extrahepáticos, colangiocarcinoma intrahepático);
- neuroendocrino (p. ej., carcinoma cortical suprarrenal, tumores carcinoides, feocromocitoma, adenomas hipofisarios);

- tiroides (p. ej., carcinoma anaplásico (indiferenciado), carcinoma medular, tumores oncocíticos, carcinoma papilar, adenocarcinoma);
- hígado (p. ej., adenoma, carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma combinados, carcinoma fibrolamelar, hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular, mesenquimal, tumor epitelial estromal anidado, carcinoma indiferenciado; carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma intrahepático, cistadenocarcinoma del conducto biliar, hemangioendotelioma epitelioide, angiosarcoma, sarcoma embrionario, rabdomiosarcoma, tumor fibroso solitario, teratoma, tumor del saco de York, carcinosarcoma, tumor rabdoide);
- riñón (p. ej., carcinoma de células renales con reordenamiento de ALK, carcinoma de células renales cromófobo, carcinoma de células renales de células claras, sarcoma de células claras, adenoma metanéfrico, adenofibroma metanéfrico, carcinoma mucinoso de células fusiformes y tubulares, nefroma, nefroblastoma (tumor de Wilms), adenoma papilar, carcinoma papilar de células renales, oncocitoma renal, carcinoma de células renales, carcinoma de células renales con deficiencia de succinato deshidrogenasa, carcinoma del conducto colector);
- mama (p. ej., carcinoma ductal invasivo, que incluye, pero no se limita a, carcinoma de células acínicas, carcinoma adenoide quístico, carcinoma apocrino, carcinoma cribiforme, células ricas en glicógeno/claras, carcinoma inflamatorio, carcinoma rico en lípidos, carcinoma medular, carcinoma metaplásico, carcinoma micropapilar, carcinoma mucinoso, carcinoma neuroendocrino, carcinoma oncocítico, carcinoma papilar, carcinoma sebáceo, carcinoma secretor de mama, carcinoma tubular;

carcinoma lobular, que incluye sin limitarse a, carcinoma pleomórfico, carcinoma de células de anillo de sello;

- peritoneo (*p. ej.*, mesotelioma; cáncer peritoneal primario);
- tejidos de órganos sexuales femeninos, que incluyen ovario (p. ej., coriocarcinoma, tumores epiteliales, tumores de células germinales, tumores del estroma del cordón sexual), trompas de Falopio (p. ej., adenocarcinoma seroso, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma endometrioide, adenocarcinoma de células claras, carcinoma de células transicionales, carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado, tumores müllerianos, adenosarcoma, leiomiosarcoma, teratoma, tumores de células germinales, coriocarcinoma, tumores trofoblásticos), útero (p. ej., carcinoma de cuello uterino, pólipos endometriales, hiperplasia endometrial, carcinoma intraepitelial (EIC, por sus siglas en inglés), carcinoma endometrial (p. ej., carcinoma endometrioide, carcinoma seroso, carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma transicional, carcinoma de células pequeñas, carcinoma indiferenciado, neoplasia mesenquimal), leiomioma (p. ej., nódulo del estroma endometrial, leiomiosarcoma, sarcoma del estroma endometrial (ESS, por sus siglas en inglés), tumores mesenquimales), tumores mixtos epiteliales y mesenquimales (p. ej., adenofibroma, carcinofibroma, adenosarcoma, carcinosarcoma (sarcoma mesodérmico mixto maligno-MMMT)), tumores del estroma endometrial, tumores mixtos müllerianos malignos del endometrio, tumores trofoblásticos gestacionales (mola

hidatiforme parcial, mola hidatiforme completa, mola hidatiforme invasiva, tumor en el sitio placentario)), vulva, vagina;

- tejidos de órganos sexuales masculinos, que incluyen próstata, testículos (p. ej., tumores de células germinales, seminoma espermatocítico), pene;
- vejiga (p. ej., carcinoma de células escamosas, carcinoma urotelial, carcinoma urotelial de vejiga);
- cerebro (p. ej., gliomas (p. ej., astrocitomas, que incluyen no infiltrantes, de bajo grado, anaplásicos, glioblastomas; oligodendrogliomas, ependimomas), meningiomas, gangliogliomas, schwanomas (neurilemomas), craneofaringiomas, cordomas, linfomas no Hodgkin (NHL), linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), iNHL refractario, tumores hipofisarios;
- ojo (p. ej., retinoma, retinoblastoma, melanoma ocular, melanoma uveal posterior, hamartoma del iris);
- cabeza y cuello (*p. ej.,* carcinoma nasofaríngeo, tumor del saco endolinfático (ELST), carcinoma epidermoide, cánceres de laringe, que incluyen carcinoma de células escamosas (SCC) (*p. ej.*, carcinoma glótico, carcinoma supraglótico, carcinoma subglótico, carcinoma transglótico), carcinoma *in situ*, verrucoso, célula fusiforme y SCC basaloide, carcinoma indiferenciado, adenocarcinoma laríngeo, carcinoma adenoide quístico, carcinomas neuroendocrinos, sarcoma de la laringe), paragangliomas de cabeza y cuello (*p. ej.*, de cuerpo carotídeo, yugulotimpánico, vagal);
- timo (p. ej., timoma);
- corazón (p. ej., mixoma cardíaco);

- pulmón (p. ej., carcinoma de células pequeñas (SCLC), carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), que incluye carcinoma de células escamosas (CCE), adenocarcinoma y carcinoma de células grandes, carcinoides (típico o atípico), carcinosarcomas, blastomas pulmonares, carcinomas de células gigantes, carcinomas de células fusiformes, blastoma pleuropulmonar);
- linfa (p. ej., linfomas, que incluyen linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), iNHL refractario, enfermedades linfoproliferativas asociadas con el virus de Epstein-Barr (VEB), que incluyen linfomas de células B y linfomas de células T (p. ej., linfoma de Burkit; linfoma de células B grandes, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma de células B indolentes, linfoma de células B de bajo grado, linfoma difuso de células grandes asociado a fibrina; linfoma de derrame primario; linfoma plasmablástico; linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal; linfoma periférico de células T, linfoma cutáneo de células T, linfoma angioinmunoblástico de células T; linfoma folicular de células T; linfoma sistémico de células T), linfangioleiomiomatosis);
- sistema nervioso central (SNC) (p. ej., gliomas que incluyen tumores astrocíticos (p. ej., astrocitoma pilocítico, astrocitoma pilomixoide, astrocitoma subependimario de células gigantes, xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma difuso, astrocitoma fibrilar, astrocitoma gemistocítico, astrocitoma protoplásmico, astrocitoma anaplásico, glioblastoma (p. ej., glioblastoma de células gigantes, gliosarcoma, glioblastoma multiforme) y gliomatosis cerebri), tumores oligodendrogliales

(p. ej., oligodendroglioma, oligodendroglioma anaplásico), tumores oligoastrocíticos (p. ej., oligoastrocitoma, oligoastrocitoma anaplásico), tumores ependimarios (p. ej., subependimoma, ependimoma mixopapilar, ependimomas (p. ej., celular, papilar, células claras, tanicítico), ependimoma anaplásico), glioma del nervio óptico y no gliomas (p. ej., tumores del plexo coroideo, tumores neuronales y neurogliales mixtos, tumores de la región pineal, tumores embrionarios, meduloblastoma, tumores meníngeos, linfomas primarios del SNC, tumores de células germinales, adenomas hipofisarios, tumores de nervios craneales y paraespinales, tumores de la región estelar); neurofibroma, meningioma, tumores de la vaina del nervio periférico, tumores neuroblásticos periféricos (que incluyen, sin limitarse a, neuroblastoma, ganglioneuromastoma, ganglioneuroma), ependimoma de trisomía 19);

- tejidos neuroendocrinos (p. ej., sistema paragangliónico que incluye médula suprarrenal (feocromocitomas) y paraganglios extrasuprarrenales (paragangliomas (extrasuprarrenales));
- piel (p. ej., hidradenoma de células claras, histiocitomas fibrosos benignos cutáneos, cilindroma, hidradenoma, melanoma (que incluye melanoma cutáneo, melanoma mucoso), pilomatricoma, tumores de Spitz); y
- tejidos blandos (*p. ej.*, angiomixoma agresivo, rabdomiosarcoma alveolar, sarcoma alveolar de partes blandas, angiofibroma, histiocitoma fibroso angiomatoide, sarcoma sinovial, sarcoma sinovial bifásico, sarcoma de células claras, dermatofibrosarcoma protuberante, fibromatosis de tipo desmoide, tumor de células pequeñas redondas, tumor desmoplásico de

células pequeñas redondas, elastofibroma, rabdomiosarcoma embrionario, tumores de Ewing/ tumores neurectodérmicos primitivos (PNET), condrosarcoma mixoide extraesquelético, osteosarcoma extraesquelético, sarcoma paraespinal, tumor miofibroblástico inflamatorio, lipoblastoma, lipoma, lipoma condroide, liposarcoma / tumores lipomatosos malignos, liposarcoma, liposarcoma mixoide, sarcoma fibromixoide, linfangioleiomioma, mioepitelioma maligno, melanoma maligno de partes blandas, carcinoma mioepitelial, mioepitelioma, sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio, sarcoma indiferenciado, pericitoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de partes blandas no rabdomiosarcoma (NRSTS), leiomiosarcoma de partes blandas, sarcoma indiferenciado, liposarcoma bien diferenciado.

En algunas modalidades, la enfermedad o afección asociada a KRAS G12D es un cáncer seleccionado de un cáncer de pulmón, un cáncer colorrectal, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer de cuello uterino, un cáncer de páncreas, y un cáncer de cabeza y cuello. En algunas modalidades, el cáncer es metastásico.

En algunas modalidades, una enfermedad o afección asociada a KRAS G12D es un cáncer seleccionado de carcinomas broncopulmonares no microcíticos (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas modalidades, el cáncer es metastásico.

En algunas modalidades, la enfermedad o afección asociada a KRAS G12D es un cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer gástrico, cáncer del conducto biliar, cáncer testicular, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer

neuroendocrino, cáncer del CNS, cáncer de cerebro, cáncer de huesos, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, síndrome mielodisplásico, cáncer de tiroides, o cáncer de colon.

En algunas modalidades, la enfermedad o afección asociada a KRAS G12D es un cáncer de cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de endometrio, carcinoma endometrial uterino, colangiocarcinoma, cáncer de células germinales testiculares, carcinoma escamoso de cuello uterino, o síndrome mielodisplásico.

En algunas modalidades, el cáncer es o síndrome mielodisplásico. En algunas modalidades, el cáncer es síndrome mielodisplásico de alto riesgo o síndrome mielodisplásico de bajo riesgo. En algunas modalidades, el cáncer es síndrome mielodisplásico de alto riesgo. En algunas modalidades, el cáncer es síndrome mielodisplásico de alto riesgo.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer colorrectal. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer endometrial. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma endometrial uterino. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer testicular de células germinales. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma escamoso de cuello uterino. En algunas modalidades, el cáncer es colangiocarcinoma.

La dosificación efectiva del ingrediente activo empleada puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la afección que se está tratando y la gravedad de la afección que se está tratando. Un experto en la técnica puede determinarse la dosis fácilmente.

Cuando se trata o previene una enfermedad o afección asociada a KRAS G12D para la cual se indican los compuestos de la presente descripción, se obtienen resultados satisfactorios en general cuando los compuestos de la presente descripción se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 300 miligramos por kilogramo de peso corporal animal. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción se proporcionan como una sola dosis diaria o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosis diaria total es de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos, o de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será, generalmente, de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. En algunas modalidades, la dosis diaria total es de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 900 miligramos, aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 800 miligramos, aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 700 miligramos, aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 600 miligramos, aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 400 miligramos, aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 300 miligramos, aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 200 miligramos, aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos, aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 50 miligramos, aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 20 miligramo, o aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 10 miligramos.

Los compuestos de la presente solicitud o las composiciones de estos pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día, usando cualquier modo adecuado descrito anteriormente. Además, la administración o el tratamiento con los compuestos puede continuarse durante varios días; por ejemplo, comúnmente, el tratamiento continuaría durante al menos 7 días, 14 días o 28 días, durante un ciclo de tratamiento. Los ciclos de tratamiento se alternan frecuentemente con periodos de descanso de aproximadamente 1 a 28 días, comúnmente aproximadamente 7 días o aproximadamente 14 días, entre los ciclos. En otras modalidades, los ciclos de tratamiento también pueden ser continuos.

En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente descripción comprenden administrar al sujeto una dosis diaria inicial aproximadamente de 1 a 800 mg de un compuesto descrito en la presente descripción y aumentar la dosis mediante incrementos hasta que se logre la eficacia clínica. Pueden usarse incrementos de aproximadamente 5, 10, 25, 50 o 100 mg para aumentar la dosis. La dosis puede aumentarse diariamente, cada dos días, dos veces por semana o una vez por semana.

En algunas modalidades, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de la presente descripción se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos o modalidades terapéuticas adicionales.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona la composición farmacéutica o el método en donde el uno o más agentes terapéuticos más adicionales o modalidad terapéutica adicional comprenden uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos y/o modalidades terapéuticas adicionales.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona la composición farmacéutica o el método en donde el agente terapéutico o modalidades terapéuticas

adicionales son un modulador de punto de regulación inmunitario, un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC), un agente antiapoptótico, un agente terapéutico dirigido anticancerígeno dirigido, un agente quimioterapéutico, cirugía, o radioterapia.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona la composición farmacéutica o el método en donde el modulador de punto de regulación inmunitario se selecciona de un anticuerpo anti-PD-(L)1, un anticuerpo anti-TIGIT, un anticuerpo anti-CTLA4, un anticuerpo anti-CCR8, un anticuerpo anti-TREM1, un anticuerpo anti-TREM2, un inhibidor de CD47, un inhibidor de DGKα, un inhibidor de HPK1, un agonista de FLT3, un antagonista del receptor de adenosina, un inhibidor de CD39, un inhibidor de CD73, una variante de IL-2 (IL-2v), y una terapia de células CAR-T.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona la composición farmacéutica o el método en donde el anticuerpo anti-PD-(L)1 se selecciona de pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, pidilizumab, spartalizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, cosibelimab, sasanlimab, tislelizumab, retifanlimab, balstilimab, toripalimab, cetrelimab, genolimzumab, prolgolimab, lodapolimab, camrelizumab, budigalimab, avelumab, dostarlimab, envafolimab, sintilimab, y zimberelimab.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona la composición farmacéutica o el método en donde el anticuerpo anti-TIGIT se selecciona de tiragolumab, vibostolimab, domvanalimab, AB308, AK127, BMS-986207, y etigilimab.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona la composición farmacéutica o el método en donde el anticuerpo anti-CTLA4 se selecciona de ipilimumab, tremelimumab, y zalifrelimab.

En algunas modalidades, la descripción presente proporciona la composición farmacéutica o el método en donde el inhibidor de CD47 se

selecciona de magrolimab, letaplimab, lemzoparlimab, AL-008, RRx-001, CTX-5861, FSI-189 (GS-0189), ES-004, BI-765063, ADU1805, CC-95251, y Q-1801.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona la composición farmacéutica o el método en donde el antagonista del receptor de adenosina es etrumadenant (AB928), taminadenant, TT-10, TT-4, o M1069.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona la composición farmacéutica o el método en donde el inhibidor de CD39 es TTX-030.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona la composición farmacéutica o el método en donde el inhibidor de CD73 es quemliclustat (AB680), uliledlimab, mupadolimab, ORIC-533, ATG-037, PT-199, AK131, NZV930, BMS-986179, o oleclumab.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona la composición farmacéutica o el método en donde IL-2v es aldesleucina (Proleukin), bempegaldesleukin (NKTR-214), nemvaleucina alfa (ALKS-4230), THOR-202 (SAR-444245), BNT-151, ANV-419, XTX-202, RG-6279 (RO-7284755), NL-201, STK-012, SHR-1916, o GS-4528.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona la composición farmacéutica o el método en donde el ADC se selecciona de sacituzumab govitecan, datopotamab deruxtecan, enfortumab vedotin, y trastuzumab deruxtecan.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona la composición farmacéutica o el método en donde el agente terapéutico adicional se selecciona de idealisib, sacituzumab govitecan, magrolimab, GS-0189, GS-3583, zimberelimab, GS-4224, GS-9716, GS-6451, GS-1811 (JTX-1811), quemliclustat (AB680), etrumadenant (AB928), domvanalimab, AB308, PY159, PY314, AGEN-1223, AGEN-2373, axicabtagene ciloleucel y brexucabtagene autoleucel.

En algunas modalidades, el método incluye administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales. El uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser uno o más agentes terapéuticos como se describe a continuación. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales es independientemente un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente hormonal, un agente antihormonal, un agente de tratamiento dirigido, o un agente antiangiogénesis.

En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes terapéuticos usados para tratar el síndrome mielodisplásico de alto riesgo (HR MDS), síndrome de mielodisplato de bajo riesgo (LR MDS), cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de páncreas, o cáncer de endometrio. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes terapéuticos usados para tratar el síndrome mielodisplásico de alto riesgo (HR MDS). En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen azacitidina (Vidaza®), decitabina (Dacogen®), lenalidomida (Revlimid®), citarabina, idarrubicina, daunorubicina, citarabina + daunorubicin, citarabina + idarrubicina, pevonedistat, venetoclax, sabatolimab, guadecitabine, rigosertib, ivosidenib, enasidenib, selinexor, BGB324, DSP-7888, o SNS-301.

En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes terapéuticos usados para tratar el síndrome mielodisplásico de bajo riesgo (LR MDS). En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen lenalidomida, azacitidina, roxadustat, luspatercept, imetelstat, LB-100, o rigosertib.

En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer colorrectal. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen bevacizumab,

capecitabina, cetuximab, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, panitumumab, ziv-aflibercept, bevacizumab (Avastin®), leucovorin, 5-FU, oxaliplatin (FOLFOX), pembrolizumab (Keytruda®), FOLFIRI, regorafenib (Stivarga®), aflibercept (Zaltrap®), cetuximab (Erbitux®), Lonsurf (Orcantas®), XELOX, FOLFOXIRI, bevacizumab + leucovorin + 5-FU + oxaliplatino (FOLFOX), bevacizumab + FOLFIRI, bevacizumab + FOLFOX, aflibercept + FOLFIRI, cetuximab + FOLFIRI, bevacizumab + XELOX, bevacizumab + FOLFOXIRI, binimetinib + encorafenib + cetuximab, trametinib + dabrafenib + panitumumab, trastuzumab + pertuzumab, napabucasin + FOLFIRI + bevacizumab, o nivolumab + ipilimumab.

En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen afatinib, paclitaxel unido a albúmina, alectinib, atezolizumab, bevacizumab, bevacizumab, cabozantinib, carboplatino, cisplatino, crizotinib, dabrafenib, docetaxel, erlotinib, etopósido, gemcitabina, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, pemetrexed, ramucirumab, trametinib, trastuzumab, vandetanib, vemurafenib, vinblastina, vinorelbina, alectinib (Alecensa®), dabrafenib (Tafinlar®), trametinib (Mekinist®), osimertinib (Tagrisso®), entrectinib (Tarceva®), crizotinib (Xalkori®), pembrolizumab (Keytruda®), carboplatin, pemetrexed (Alimta®), nab-paclitaxel (Abraxane®), ramucirumab (Cyramza®), docetaxel, bevacizumab (Avastin®), brigatinib, gemcitabina, cisplatino, afatinib (Gilotrif®), nivolumab (Opdivo®), gefitinib (Iressa®), dabrafenib + trametinib, pembrolizumab + carboplatino + pemetrexed, pembrolizumab + carboplatino + nab-paclitaxel, ramucirumab + docetaxel, bevacizumab + carboplatino + pemetrexed, pembrolizumab + pemetrexed + carboplatino, cisplatin + pemetrexed, bevacizumab + carboplatino + nab-paclitaxel, cisplatino + gemcitabina, nivolumab +

docetaxel, carboplatino + pemetrexed, carboplatino + nab-paclitaxel, o pemetrexed + cisplatino + carboplatino, datopotamab deruxtecan (DS-1062), trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), enfortumab vedotin (Padcev®), durvalumab, canakinumab, cemiplimab, nogapendekin alfa, avelumab, tiragolumab, domvanalimab, vibostolimab, ociperlimab, datopotamab deruxtecan + pembrolizumab, datopotamab deruxtecan + durvalumab, durvalumab + tremelimumab, pembrolizumab + lenvatinib + pemetrexed, pembrolizumab + olaparib, nogapendekin alfa (N-803) + pembrolizumab, tiragolumab + atezolizumab, vibostolimab + pembrolizumab, o ociperlimab + tislelizumab.

En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen 5-FU, leucovorina, oxaliplatino, irinotecán, gemcitabina, nab-paclitaxel (Abraxane®), FOLFIRINOX, 5-FU + leucovorina + oxaliplatino + irinotecan, 5-FU + nanoliposomal irinotecán, leucovorin + nanoliposomal irinotecán, o gemcitabina + nab-paclitaxel.

En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer endometrial. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen carboplatino, paclitaxel, cisplatino, doxorrubicina, ifosfamida, progesterona, anastrozol (Arimidex ®), letrozol (Femara®), exemestano (Aromain®), pembrolizumab (Keytruda)®), lenvatinib (Lenvima®), o dostarimab (Jemperli)®.

En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales es independientemente SNS-301, 5-FU + leucovorina + oxaliplatino + irinotecán, 5-FU + nanoliposomal irinotecán, 5-FU, afatinib (Gilotrif®), aflibercept (Zaltrap®), aflibercept + FOLFIRI, paclitaxel unido a albúmina, alectinib (Alecensa®), anastrozol (Arimidex®), atezolizumab, avelumab, azacitidina (Vidaza®), bevacizumab (Avastin®),

bevacizumab + carboplatino + nab-paclitaxel, bevacizumab + carboplatino + pemetrexed, bevacizumab + FOLFIRI, bevacizumab + FOLFOX, bevacizumab + FOLFOXIRI, bevacizumab + leucovorina + 5-FU + oxaliplatino (FOLFOX), bevacizumab + XELOX, bevacizumab, BGB324, binimetinib + encorafenib + cetuximab, brigatinib, cabozantinib, canakinumab, capecitabina, carboplatino + nab-paclitaxel, carboplatino + pemetrexed, carboplatino, cemiplimab, cetuximab (Erbitux®), cetuximab + FOLFIRI, cisplatino + gemcitabina, cisplatino + pemetrexed, cisplatino, crizotinib (Xalkori®), citarabina + daunorubicina, citarabina + idarrubicina, citarabina, dabrafenib (Tafinlar®), dabrafenib + trametinib, datopotamab deruxtecan (DS-1062), datopotamab deruxtecan + durvalumab, datopotamab deruxtecan + pembrolizumab, daunorubicina, decitabina (Dacogen®), docetaxel, domvanalimab, dostarlimab (Jemperli®), doxorubicina, DSP-7888, durvalumab + tremelimumab, durvalumab, enasidenib, enfortumab vedotin (Padcev®), entrectinib (Tarceva®), erlotinib, etoposide, exemestane (Aromasin®), fluorouracil, FOLFIRI, FOLFIRINOX, FOLFOXIRI, gefitinib (Iressa®), gemcitabina + nab-paclitaxel, gemcitabina, guadecitabina, idarrubicina, ifosfamida, imetelstat, irinotecán, ivosidenib, LB-100, lenalidomida (Revlimid®), lenalidomida, lenvatinib (Lenvima®), letrozol (Femara®), leucovorina + nanoliposomal irinotecan, leucovorina, Lonsurf (Orcantas®), luspatercept, nab-paclitaxel (Abraxane®), napabucasin + FOLFIRI + bevacizumab, nivolumab (Opdivo®), nivolumab + docetaxel, nivolumab + ipilimumab, nogapendekin alfa (N-803) + pembrolizumab, nogapendekin alfa, ociperlimab + tislelizumab, ociperlimab, osimertinib (Tagrisso®), oxaliplatino (FOLFOX), paclitaxel, panitumumab, pembrolizumab (Keytruda®), pembrolizumab + carboplatino + nab-paclitaxel, pembrolizumab + carboplatino + pemetrexed, pembrolizumab + lenvatinib + pemetrexed, pembrolizumab + olaparib, pembrolizumab + pemetrexed + carboplatino,

pemetrexed (Alimta®), pemetrexed + cisplatino + carboplatino, pevonedistat, progesterone, ramucirumab (Cyramza®), ramucirumab + docetaxel, regorafenib (Stivarga®), rigosertib, roxadustat, sabatolimab, selinexor, tiragolumab + atezolizumab, tiragolumab, trametinib (Mekinist®), trametinib + dabrafenib + panitumumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), trastuzumab, vandetanib, vemurafenib, venetoclax, vibostolimab + pembrolizumab, vibostolimab, vinblastina, vinorelbina, XELOX, o ziv-aflibercept.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para elaborar un medicamento para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, caracterizado porque se usa un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para elaborar un medicamento para inhibir una metástasis de cáncer en un sujeto que lo necesita, caracterizado porque se usa un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona el uso del compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un cáncer en un sujeto.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es para la elaboración de un medicamento para inhibir la metástasis del cáncer en un sujeto.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona el compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de un cáncer en un sujeto que lo necesita.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en inhibir metástasis de cáncer en un sujeto que lo necesita.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la terapia.

VIII. Terapia de combinación

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb), (IIb-1) o (IIb-2), proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar o prevenir una enfermedad o afección descrita en la presente descripción. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son un agente antiviral. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son tres agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son cuatro agentes terapéuticos adicionales.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente tienen un compuesto de la Fórmula J, (I-1), (I-2), (I-3), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4), (IIb-1) o (IIb-2), proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son uno, dos,

tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son un agente antiviral. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son tres agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son cuatro agentes terapéuticos adicionales.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional incluye, p. ej., un bloqueador o inhibidor del punto de regulación inmunitario inhibidor, un estimulador, agonista o activador del punto de regulación inmunitario estimulador, un agente quimioterapéutico, un agente anticancerígeno, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente antiproliferación, un agente antiangiogénico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunoterapéutico, una molécula de unión al antígeno terapéutico (p. ej., un anticuerpo mono y multiespecífico o fragmento de este en cualquier formato, tal como DART®, Duobody®, BiTE®, BiKE, TriKE, XmAb®, TandAb®, scFv, Fab, derivado de Fab), un anticuerpo biespecífico, un mimético de anticuerpo no inmunoglobulínico (p. ej., que incluyen adnectina, aficuerpo, afilina, afímero, afitina, alfacuerpo, anticalina, aptámero de péptido, proteína de repetición de armadillo (ARM, por sus siglas en inglés), atrímero, avímero, proteína de repetición de anquirina diseñada (DARPin®), finómero, knottina, péptido de dominio Kunitz, monocuerpo, y nanoCLAMP), un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC, por sus siglas en inglés), un virus oncolítico, un modificador o editor de genes, una célula que comprende un receptor de antígeno quimérico (CAR), p. ej., que incluye un agente inmunoterapéutico de células T, un agente inmunoterapéutico de células NK, o un

agente inmunoterapéutico de macrófagos, una célula que comprende un receptor de células T diseñado por ingeniería (TCR-T), o cualquier combinación de estos.

Dianas ilustrativas

En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., un inhibidor, agonista, antagonista, ligando, modulador, estimulador, bloqueador, activador o supresor de una diana (p. ej., polipéptido o polinucleótido) tal como: 2'-5'-oligoadenilato sintetasa (OAS1; ident. de gen del NCBI: 4938); 5'-3' exorribonucleasa 1 (XRN1; ident. de gen del NCBI: 54464); ecto 5'-nucleotidasa (NT5E, CD73; ident. de gen del NCBI: 4907); protooncogén 1 de ABL, tirosina quinasa no receptora (ABL1, BCR-ABL; c-ABL, v-ABL; ident. de gen del NCBI: 25); ausente en melanoma 2 (AIM2; ident. de gen del NCBI: 9447); acetil-CoA aciltransferasa 2 (ACAA2; ident. de gen del NCBI: 10.499); fosfatasa ácida 3 (ACP3; ident. de gen del NCBI: 55); adenosina desaminasa (ADA, ADA1; ident. de gen del NCBI: 100); receptores de adenosina (p. ej., ADORA1 (A1), ADORA2A (A2a, A2AR), ADORA2B (A2b, A2BR), ADORA3 (A3); idents. del gen de NCBI: 134, 135, 136, 137); AKT serina/treonina quinasa 1 (AKT1, AKT, PKB; ident. de gen del NCBI: 207); alanil aminopeptidasa, membrana (ANPEP, CD13; ident. de gen del NCBI: 290); receptor tirosina quinasa ALK (ALK, CD242; ident. de gen del NCBI: 238); células CAR-T dirigida a alfa fetoproteína (AFP; ident. de gen del NCBI: 174); amina oxidasa que contiene cobre (p. ej., AOC1 (DAO1), AOC2, AOC3 (VAP1); idents. del gen de NCBI: 26, 314, 8639); antagonistas del receptor androgénico (AR; ident. de gen del NCBI: 367); angiopoyetinas (ANGPT1, ANGPT2; idents. del gen de NCBI: 284, 285); receptor de angiotensina II tipo 1 (AGTR1; ident. de gen del NCBI: 185); angiotensinógeno (AGT, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 183);

apolipoproteína A1 (APOA1, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 335); factor inductor de apoptosis asociado a mitocondria 1 (AIFM1, AIF; ident. de gen del NCBI: 9131); araquidonato 5-lipoxigenasa (ALOX5; ident. de gen del NCBI: 240); estimuladores de asparaginasa (ASPG; ident. de gen del NCBI: 374569); Homólogo de asteroide 1 (ASTE1, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 28990); serina/treonina quinasa ATM (ATM; ident. de gen del NCBI: 472); casete de unión a ATP, subfamilia B, miembro 1 (ABCB1, CD243, GP170; ident. de gen del NCBI: 5243); proteasa Clp dependiente de ATP (CLPP; ident. de gen del NCBI: 8192); serina/treonina quinasa ATR (ATR; ident. de gen del NCBI: 545); receptor tirosina quinasa AXL (AXL; ident. de gen del NCBI: 558); B y T asociados a linfocitos (BTLA, CD272; ident. de gen del NCBI: 151888); proteínas que contienen repetición de IAP baculoviral (BIRC2 (cIAP1), BIRC3 (cIAP2), XIAP (BIRC4, IAP3), BIRC5 (survivina); idents. del gen de NCBI: 329, 330, 331, 332); basigina (grupo sanguíneo Ok) (BSG, CD147; ident. de gen del NCBI: 682); linfoma de células B 2 (BCL2; ident. de gen del NCBI: 596); componente 3 de unión a BCL2 (BBC3, PUMA; ident. de gen del NCBI: 27113); tipo BCL2 (p. ej., BCL2L1 (Bcl-x), BCL2L2 (BIM); Bcl-x; idents. del gen de NCBI: 598, 10018); receptor beta 3 adrenérgico (ADRB3; ident. de gen del NCBI: 155); proteína gamma-carboxiglutamato ósea (BGLAP; ident. de gen del NCBI: 632); ligando de proteína 10 morfogenética ósea (BMP10; ident. de gen del NCBI: 27302); receptores de bradiquinina (p. ej., BDKRB1, BDKRB2; idents. del gen de NCBI: 623, 624); B-RAF (BRA; ident. de gen del NCBI: 273); región del cúmulo de punto de ruptura (BCR; ident. de gen del NCBI: 613); proteínas que contienen bromodominio y bromodominio dominio externo (BET) (p. ej., BRD2, BRD3, BRD4, BRDT; idents. del gen de NCBI: 6046, 8019, 23476, 676); tirosina quinasa de Bruton (BTK; ident. de gen del NCBI: 695); cadherinas (p. ej., CDH3 (p-cadherina), CDH6 (k-cadherina);

idents. del gen de NCBI: 1001, 1004); antígenos de cáncer/testículo (p. ej., CTAG1A, CTAG1B, CTAG2; idents. del gen de NCBI: 1485, 30848, 246100); receptores de canabinoides (p. ej., CNR1 (CB1), CNR2 (CB2); idents. del gen de NCBI: 1268, 1269); inhibidores de gen de carbohidrato sulfotransferasa 15 (CHST15; ident. de gen del NCBI: 51363); anhidrasas carbónicas (p. ej., CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14; idents. del gen de NCBI: 759, 760, 761, 762, 763, 765, 766, 767, 768, 770, 771, 11238, 23632, 56934, 377677); moléculas de adhesión celular relacionadas con antígeno carcinoembrionario (p. ej., CEACAM3 (CD66d), CEACAM5 (CD66e), CEACAM6 (CD66c); idents. del gen de NCBI: 1048, 1084, 4680); quinasas de caseína (p. ej., CSNK1A1 (CK1), CSNK2A1 (CK2); idents. del gen de NCBI: 1452, 1457); caspasas (p. ej., CASP3, CASP7, CASP8; idents. del gen de NCBI: 836, 840, 841, 864); catenina beta 1 (CTNNB1, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1499); catepsina G (CTSG, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1511); protooncogén b de Cbl (CBLB, Cbl-b; ident. de gen del NCBI: 868); ligando 21 de quimocina motivo C-C (CCL21; ident. de gen del NCBI: 6366); inhibidores de receptor 2 de quimocina motivo C-C (CCR2; ident. de gen del NCBI: 729230); Receptores de quimiocinas motivo C-C (p. ej., CCR3 (CD193), CCR4 (CD194), CCR5 (CD195), CCR8 (CDw198); idents. del gen de NCBI: 1232, 1233, 1234, 1237); proteína alfa de unión a potenciador CCAAT (CEBPA; CEBP; ident. de gen del NCBI: 1050); molécula de adhesión celular 1 (CADM1; ident. de gen del NCBI: 23705); inhibidores de proteína quinasa de ciclo de división celular 7 (CDC7, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 8317); factor de red de comunicación celular 2 (CCN2; ident. de gen del NCBI: 1490); cereblón (CRBN; ident. de gen del NCBI: 51185); quinasas de punto de control (p. ej., CHEK1 (CHK1), CHEK2 (CHK2); idents. del gen de NCBI:

1111, 11200); receptor de colecistoquinina B (CCKBR; ident. de gen del NCBI: 887); hormona somatomamotropina coriónica 1 (CSH1; ident. de gen del NCBI: 1442); claudinas (p. ej., CLDN6, CLDN18; idents. del gen de NCBI: 9074, 51208); marcadores de cúmulos de diferenciación (p. ej., CD1A, CD1C, CD1D, CD1E, CD2, CD3 alfa (TRA), CD beta (TRB), CD gamma (TRG), CD delta (TRD), CD4, CD8A, CD8B, CD19, CD20 (MS4A1), CD22, CD24, CD25 (IL2RA, TCGFR), CD28, CD33 (SIGLEC3), CD37, CD38, CD39 (ENTPD1), CD40 (TNFRSF5), CD44 (MIC4, PGP1), CD47 (IAP), CD48 (BLAST1), CD52, CD55 (DAF), CD58 (LFA3), CD74,CD79a, CD79b, CD80 (B7-1), CD84, CD86 (B7-2), CD96 (TACTILE), CD99 (MIC2), CD115 (CSF1R), CD116 (GMCSFR, CSF2RA), CD122 (IL2RB), CD123 (IL3RA), CD128 (IL8R1), CD132 (IL2RG), CD135 (FLT3), CD137 (TNFRSF9, 4-1BB), CD142 (TF, TFA), CD152 (CTLA4), CD160, CD182 (IL8R2), CD193 (CCR3), CD194 (CCR4), CD195 (CCR5), CD207, CD221 (IGF1R), CD222 (IGF2R), CD223 (LAG3), CD226 (DNAM1), CD244, CD247, CD248, CD276 (B7-H3), CD331 (FGFR1), CD332 (FGFR2), CD333 (FGFR3), CD334 (FGFR4); idents. del gen de NCBI: 909, 911, 912, 913, 914, 919, 920, 923, 925, 926, 930, 931, 933, 940, 941, 942, 945, 951, 952, 953, 958,960, 961, 962, 965, 972, 973, 974, 1043, 1232, 1233, 1234, 1237, 1436, 1438, 1493, 1604, 2152, 2260, 2261, 2263, 2322, 3480, 3482, 3559, 3560, 3561, 3563, 3577, 3579, 3604, 3902, 4267, 6955, 6957, 6964, 6965, 8832, 10666, 11126, 50489, 51744, 80381, 100133941); clusterina (CLU; ident. de gen del NCBI: 1191); factores de coagulación (p. ej., F7, FXA, idents. del gen de NCBI: 2155, 2159); cadenas de colágeno tipo IV alfa (p. ej., COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5; idents. del gen de NCBI: 1282, 1284, 1285, 1286, 1287); miembro 10 de la subfamilia de las colectinas (COLEC10; ident. de gen del NCBI: 10584); factores estimulantes de colonias (p. ej., CSF1 (MCF), CSF2 (GMCSF), CSF3 (GCSF); idents. del gen de

NCBI: 1435, 1437, 1440); factores de complemento (p. ej., C3, C5; idents. del gen de NCBI: 718, 727); subunidad 5 del señalosoma COP9 (COPS5, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 10987); miembro de la familia del dominio de lectina de tipo C (p. ej., CLEC4C (CD303), CLEC9A (CD370), CLEC12A (CD371); CD371; ident. de gen del NCBI: 160364, 170482, 283420); ligando 12 de quimocina motivo C-X-C (CXCL12; ident. de gen del NCBI: 6387); receptores de quimiocina del motivo C-X-C (CXCR1 (IL8R1, CD128), CXCR2 (IL8R2, CD182), CXCR3 (CD182, CD183, IP-10R), CXCR4 (CD184); ident. de gen del NCBI: 2833, 3577, 3579, 7852); ciclina D1 (CCND1, BCL1; ident. de gen del NCBI: 595); quinasas dependientes de ciclina (p. ej., CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK12; ident. de gen del NCBI: 983, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1024, 1025, 8558, 51755); ciclina G1 (CCNG1, por las siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 900); miembros de la familia del citocromo P450 (p. ej., CYP2D6, CYP3A4, CYP11A1, CYP11B2, CYP17A1, CYP19A1, CYP51A1; idents. del gen de NCBI: 1565, 1576, 1583, 1585, 1586, 1588, 1595); oxidorreductasa de citocromo P450 (POR; ident. de gen del NCBI: 5447); proteína que contiene SH2 inducible por citocinas (CISH, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1154); proteína 4 asociada al linfocito T citotóxico (CTLA4, CD152; ident. de gen del NCBI: 1493); helicasas DEAD-box (p. ej., DDX5, DDX6, DDX58; idents. del gen de NCBI: 1655, 1656, 23586); ligandos canónicos de Notch similares a delta (p. ej., DLL3, DLL4; idents. del gen de NCBI: 10683, 54567); proteína mitocondrial de unión a IAP diablo (DIABLO, SMAC; ident. de gen del NCBI: 56616); diacilglicerol quinasas (p. ej., DGKA, DGKZ; idents. del gen de NCBI: 1606, 8525); inhibidores de la vía de señalización Dickkopf WNT (p. ej., DKK1, DKK3; ident. de gen del NCBI: 22943, 27122); dihidrofolato reductasa (DHFR; ident. de gen del NCBI: 1719); inhibidores

duales de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1806); dipeptidil peptidasa 4 (DPP4; ident. de gen del NCBI: 1803); tirosina quinasas de receptor de dominio de discoidina (p. ej., DDR1 (CD167), DDR2; CD167; ident. de gen del NCBI: 780, 4921); proteína quinasa dependiente de ADN (PRKDC; ident. de gen del NCBI: 5591); topoisomerasas de ADN (p. ej., TOP1, TOP2A, TOP2B, TOP3A, TOP3B; ident. de gen del NCBI: 7150, 7153, 7155, 7156, 8940); dopacroma tautomerasa (DCT, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1638); antagonistas del receptor de D2 (DRD2; ident. de gen del NCBI: 1318); histona lisina metiltransferasa similar a DOT1 (DOT1L; ident. de gen del NCBI: 84444); ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 3 (ENPP3, CD203c; ident. de gen del NCBI: 5169); EMAP tipo 4 (EML4; ident. de gen del NCBI: 27436); endoglina (ENG, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 2022); aminopeptidasas del retículo endoplásmico (p. ej., ERAP1, ERAP2; ident. de gen del NCBI: 51752, 64167); potenciador de la subunidad 2 del complejo represivo polycomb zeste 2 (EZH2; ident. de gen del NCBI: 2146); receptores de efrina (p. ej., EPHA1, EPHA2EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA7, EPHB4; ident. de gen NCBI:1969, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2050); efrinas (p. ej., EFNA1, EFNA4, EFNB2; ident. de gen del NCBI: 1942, 1945, 1948); receptores del factor de crecimiento epidérmico (p. ej., ERBB1 (HER1, EGFR), ERBB1 variante III (EGFRvIII), ERBB2 (HER2, NEU, CD340), ERBB3 (HER3), ERBB4 (HER4); ident. de gen del NCBI: 1956, 2064, 2065, 2066); molécula de adhesión celular epitelial (EPCAM; ident. de gen del NCBI: 4072); mitógeno epitelial (EPGN; ident. de gen del NCBI: 255324); factores de elongación de traducción eucariótica (p. ej., EEF1A2, EEF2; ident. de gen del NCBI: 1917, 1938); factores de iniciación de traducción eucariótica (p. ej., EIF4A1, EIF5A; ident. de gen del NCBI: 1973, 1984); exportina-1 (XPO1; ident. de gen del NCBI: 7514); receptor farnesoide

X (NR1H4, FXR; ident. de gen del NCBI: 9971); ligando de Fas (FASLG, FASL, CD95L, CD178, TNFSF6; ident. de gen del NCBI: 356); hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH; ident. de gen del NCBI: 2166); ácido graso sintasa (FASN, por sus siglas en inglés; FAS; ident. de gen del NCBI: 2194); fragmento Fc de los receptores de Ig (p. ej., FCER1A, FCGRT, FCGR3A (CD16); idents. del gen de NCBI: 2205, 2214, 2217); receptor Fc tipo 5 (FCRL5, CD307; ident. de gen del NCBI: 83416); proteína alfa de activación de fibroblastos (FAP; ident. de gen del NCBI: 2191); receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (p. ej., FGFR1 (CD331), FGFR2 (CD332), FGFR3 (CD333), FGFR4 (CD334); idents. del gen de NCBI: 2260, 2261, 2263, 2264); factores de crecimiento de fibroblastos (p. ej., FGF1 (FGF alfa), FGF2 (FGF beta), FGF4, FGF5; idents. del gen de NCBI: 2246, 2247, 2249, 2250); fibronectina 1 (FN1, MSF; ident. de gen del NCBI: 2335); tirosina quinasas de receptor relacionados a fms (p. ej., FLT1 (VEGFR1), FLT3 (STK1, CD135), FLT4 (VEGFR2); idents. del gen de NCBI: 2321, 2322, 2324); receptor de tirosina quinasa 3 relacionado con fms (FLT3LG; ident. de gen del NCBI: 2323); quinasa de adhesión focal 2 (PTK2, FAK1; ident. de gen del NCBI: 5747); folato hidrolasa 1 (FOLH1, PSMA; ident. de gen del NCBI: 2346); receptor de folato 1 (FOLR1; ident. de gen del NCBI: 2348); proteína forkhead box M1 (FOXM1; ident. de gen del NCBI: 2305); FURINA (FURINA, PACE; ident. de gen del NCBI: 5045); tirosina quinasa FYN (FYN, SYN; ident. de gen del NCBI: 2534); galectinas (p. ej., LGALS3, LGALS8 (PCTA1), LGALS9; ident. de gen del NCBI: 3958, 3964, 3965); receptor de glucocorticoides (NR3C1, GR; ident. de gen del NCBI: 2908); glucuronidasa beta (GUSB, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 2990); receptor metabotrópico de glutamato 1 (GRM1; ident. de gen del NCBI: 2911); glutaminasa (GLS; ident. de gen del NCBI: 2744); S-transferasa Pi de glutatión (GSTP1; ident. de gen del NCBI: 2950);

glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3B; ident. de gen del NCBI: 2932); glipicano 3 (GPC3; ident. de gen del NCBI: 2719); hormona liberadora de gonadotropina 1 (GNRH1; ident. de gen del NCBI: 2796); agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GNRHR, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 2798); glicoproteína nmb GPNMB (GPNMB, osteoactivina; ident. de gen del NCBI: 10457); factor 2 de diferenciación del crecimiento (GDF2, BMP9; ident. de gen del NCBI: 2658); proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (GRB2; ASH ident. de gen del NCBI: 2885); guanilato ciclasa 2C (GUCY2C, STAR, MECIL, MUCIL, ident. de gen del NCBI: 2984); transcripción expresada maternalmente grabada H19 (H19; ident. de gen del NCBI: 283120); protooncogén HCK, familia src tirosina quinasa (HCK; ident. de gen del NCBI: 3055); proteínas de choque térmico (p. ej., HSPA5 (HSP70, BIP, GRP78), HSPB1 (HSP27), HSP90B1 (GP96); idents. del gen de NCBI: 3309, 3315, 7184); hemo oxigenasas (p. ej., HMOX1 (HO1), HMOX2 (HO1); ident. de gen del NCBI: 3162, 3163); heparinasa (HPSE; ident. de gen del NCBI: 10855); receptor 2 celular del virus de la hepatitis A (HAVCR2, TIM3, CD366; ident. de gen del NCBI: 84868); factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 3082); asociación a LTR de HERV-H 2 (HHLA2, B7-H7); ident. de gen del NCBI: 11148); receptor de histamina H2 (HRH2, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 3274); histona desacetilasas (p. ej., HDAC1, HDAC7, HDAC9; ident. de gen del NCBI: 3065, 9734, 51564); protooncogén HRas, GTPasa (HRAS; ident. de gen del NCBI: 3265); factores inducibles por hipoxia (por ejemplo, HIF1A, HIF2A (EPAS1); idents. del gen de NCBI: 2034, 3091); I-Kappa-B quinasa (IKK beta; idents. del gen de NCBI: 3551, 3553); dedos de zinc de familia IKAROS (IKZF1 (LYF1), IKZF3; ident. de gen del NCBI: 10320, 22806); miembro 11 de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IGSF11;

ident. de gen del NCBI: 152404); indolamina 2,3-dioxigenasas (p. ej., IDO1, IDO2; idents. del gen de NCBI: 3620, 169355); coestimulador de células T inducible (ICOS, CD278; ident. de gen del NCBI: 29851); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7-H2; ident. de gen del NCBI: 23308); receptores de factor de crecimiento tipo insulina (p. ej., IGF1R, IGF2R; ident. de gen del NCBI: 3480, 3482); factores de crecimiento tipo insulina (p. ej., IGF1, IGF2; idents. del gen de NCBI: 3479, 3481); receptor de insulina (INSR, CD220; ident. de gen del NCBI: 3643); subunidades de integrina (p. ej., ITGA5 (CD49e), ITGAV (CD51), ITGB1 (CD29), ITGB2 (CD18, LFA1, MAC1), ITGB7; idents. del gen de NCBI: 3678, 3685, 3688, 3695, 3698); molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM1, CD54; ident. de gen del NCBI: 3383); quinasa 4 asociada al receptor de interleucina 1 (IRAK4; ident. de gen del NCBI: 51135); receptores de interleucina (p. ej., IL2RA (TCGFR, CD25), IL2RB (CD122), IL2RG (CD132), IL3RA, IL6R, IL13RA2 (CD213A2), IL22RA1; idents. del gen de NCBI: 3598, 3559, 3560, 3561, 3563, 3570, 58985); interleucinas (p. ej., IL1A, IL1B, IL2, IL3, IL6 (HGF), IL7, IL8 (CXCL8), IL10 (TGIF), IL12A, IL12B, IL15, IL17A (CTLA8), IL18, IL23A, IL24, IL-29 (IFNL1); idents. del gen de NCBI: 3552, 3553, 3558, 3562, 3565, 3569, 3574, 3586, 3592, 3593, 3600, 3605, 3606, 11009, 51561, 282618); isocitrato deshidrogenasas (NADP(+)1) (p. ej., IDH1, IDH2; idents. del gen de NCBI: 3417, 3418); quinasas de Janus (p. ej., JAK1, JAK2, JAK3; idents. del gen de NCBI: 3716, 3717, 3718); peptidasa 3 relacionada con la calicreína (KLK3; ident. de gen del NCBI: 354); receptor similar a la inmunoglobulina de células destructoras, dominios Ig y colas citoplasmáticas largas (p. ej., KIR2DL1 (CD158A), KIR2DL2 (CD158B1), KIR2DL3 (CD158B), KIR2DL4 (CD158D), KIR2DL5A (CD158F), KIR2DL5B, KIR3DL1 (CD158E1), KIR3DL2 (CD158K), KIR3DP1 (CD158c), KIR2DS2 (CD158J); idents. del gen de NCBI: 3802, 3803, 3804, 3805, 3811, 3812, 57292, 553128,

548594, 100132285); receptores tipo lectina de células destructoras (p. ej., KLRC1 (CD159A), KLRC2 (CD159c), KLRC3, KLRRC4, KLRD1 (CD94), KLRG1, KLRK1 (NKG2D, CD314); idents. del gen de NCBI: 3821, 3822, 3823, 3824, 8302, 10219, 22914); receptor de dominio de inserto quinasa (KDR, CD309, VEGFR2; ident. de gen del NCBI: 3791); miembro 11 de la familia de quinesinas (KIF11; ident. de gen del NCBI: 3832); supresor de metástasis KiSS-1 (KISS1; ident. de gen del NCBI: 3814); protooncogén KIT, receptor de tirosina quinasa (KIT, C-KIT, CD117; ident. de gen del NCBI: 3815); protooncogén KRAS, GTPasa (KRAS; ident. de gen del NCBI: 3845); lactotransferrina (LTF; ident. de gen del NCBI: 4057); protooncogén LCK, familia src tirosina quinasa (LCK; ident. de gen del NCBI: 3932); proteína 1 relacionada con el receptor de LDL (LRP1, CD91, IGFBP3R; ident. de gen del NCBI: 4035); anticuerpos de repetición leucina-rica que contiene 15 (LRRC15; ident. de gen del NCBI: 131578); receptores tipo inmunoglobulina leucocitaria (p. ej., LILRB1 (ILT2, CD85J), LILRB2 (ILT4, CD85D); ident. de gen del NCBI: 10288, 10859); leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 4048); enlazador para activación de células T (LAT; ident. de gen del NCBI: 27040); receptor de la hormona luteinizante/coriogonadotropina (LHCGR, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 3973); proteína que contiene el dominio LY6/PLAUR 3 (LYPD3; ident. de gen del NCBI: 27076); activación de linfocitos 3 (LAG3; CD223 ident. de gen del NCBI: 3902); antígenos de linfocitos (p. ej., LY9 (CD229), LY75 (CD205); idents. del gen de NCBI: 4063, 17076); protooncogén LYN, familia src tirosina quinasa (LYN; ident. de gen del NCBI: 4067); proteína citosólica de linfocitos 2 (LCP2; ident. de gen del NCBI: 3937); lisina desmetilasa 1A (KDM1A; ident. de gen del NCBI: 23028); receptor ácido lisofosfatídico 1 (LPAR1, EDG2, LPA1, GPR26; ident. de gen del NCBI: 1902); lisil oxidasa (LOX, por sus siglas en inglés; ident. de

gen del NCBI: 4015); lisil oxidasa tipo 2 (LOXL2; ident. de gen del NCBI: 4017); factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF, GIF; ident. de gen del NCBI: 4282); receptor estimulante de macrófagos 1 (MST1R, CD136; ident. de gen del NCBI: 4486); miembros de la familia MAGE (p. ej., MAGEA1, MAGEA2, MAGEA2B, MAGEA3, MAGEA4, MAGEA5, MAGEA6, MAGEA10,MAGEA11, MAGEC1, MAGEC2,MAGED1, MAGED2; idents. del gen de NCBI: 4100, 4101, 4102, 4103, 4104, 4105, 4109, 4110, 9500, 9947, 10916, 51438, 266740); complejos de histocompatibilidad principales (p. ej., HLA-A, HLA-E, HLA-F, HLA-G; idents. del gen de NCBI: 3105, 3133, 3134, 3135); proteína de bóveda principal (MVP, VAULT1; ident. de gen del NCBI: 9961); paracaspasa de MALT1 (MALT1; ident. de gen del NCBI: 10892); inhibidores de proteína quinasa 2 activada por MAPK (MAPKAPK2; ident. de gen del NCBI: 9261); serina/treonina quinasas que interactúan con MAPK (p. ej., MKNK1, MKNK2; idents. del gen de NCBI: 2872, 8569); metalopeptidasas de matriz (p. ej., MMP1, MMP2, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP14, MMP15, MMP16, MMP17, MMP19, MMP20, MMP21,MMP24, MMP25, MMP26, MMP27, MMP28; idents. del gen de NCBI: 4312, 4313, 4314, 4316, 4317, 4318, 4319, 4320, 4321, 4322, 4323, 4324, 4325, 4326, 4327, 9313, 10893, 56547, 64066, 64386, 79148, 118856); regulador de apoptosis MCL1, miembro de la familia BCL2 (MCL1; ident. de gen del NCBI: 4170); protooncogén MDM2 (MDM2; ident. de gen del NCBI: 4193); regulador de p53 MDM4 (MDM4; BMFS6; ident. de gen del NCBI: 4194); diana mecanística de rapamicina quinasa (MTOR, FRAP1; ident. de gen del NCBI: 2475); melan-A (MLANA; ident. de gen del NCBI: 2315); receptores de melanocortina (MC1R, MC2R; idents. del gen de NCBI: 4157, 4148); protooncogén MET, tirosina quinasa (MERTK; ident. de gen del NCBI: 10461); mesotelina (MSLN, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI:

10232); protooncogén MET, receptor tirosina quinasa (MET, c-Met, HGFR; ident. de gen del NCBI: 4233); metionil aminopeptidasa 2 (METAP2, MAP2; ident. de gen del NCBI: 10988); secuencias relacionada con polipéptidos clase I del MHC (p. ej., MICA, MICB; idents. del gen de NCBI: 4277, 100507436); proteína quinasas activadas por mitógenos (p. ej., MAPK1 (ERK2), MAPK3 (ERK1), MAPK8 (JNK1), MAPK9 (JNK2), MAPK10 (JNK3), MAPK11 (p38 beta), MAPK12; idents. del gen de NCBI: 5594, 5595, 5599, 5600, 5601, 5602, 819251); proteína quinasa quinasa quinasas activada por mitógenos (p. ej., MAP3K5 (ASK1), MAP3K8 (TPL2, AURA2); idents. del gen de NCBI: 4217, 1326); proteína quinasa quinasa quinasa quinasa activada 1 por mitógenos (MAP4K1, HPK1; ident. de gen del NCBI: 11184); proteína quinasas quinasas activadas por mitógenos (p. ej., MAP2K1 (MEK1), MAP2K2 (MEK2), MAP2K7 (MEK7); idents. del gen de NCBI: 5604, 5605, 5609); protooncogén MPL, receptor de trombopoyetina (MPL; ident. de gen del NCBI: 4352); mucinas (p. ej., MUC1 (que incluyen variantes de empalme de estas (p. ej., que incluyen MUC1/A, C, D, X, Y, Z y REP)), MUC5AC, MUC16 (CA125); idents. del gen de NCBI: 4582, 4586, 94025); protooncogén MYC, factor de transcripción bHLH (MYC; ident. de gen del NCBI: 4609); miostatina (MSN, GDF8; ident. de gen del NCBI: 2660); sustrato de proteína quinasa C rico en alanina miristoilada (MARCKS; ident. de gen del NCBI: 4082); receptor del péptido natriurético 3 (NPR3; ident. de gen del NCBI: 4883); ligando 1 del receptor 3 de citotoxicidad de células destructoras naturales (NCR3LG1, B7-H6; ident. de gen del NCBI: 374383); necdina, miembro de la familia MAGE (NDN; ident. de gen del NCBI: 4692); moléculas de adhesión de células de nectina (p. ej., NECTIN2 (CD112, PVRL2), NECTIN4 (PVRL4); idents. del gen de NCBI: 5819, 81607); molécula de adhesión celular neural 1 (NCAM1, CD56; ident. de gen del NCBI: 4684); neuropilinas (p. ej., NRP1 (CD304, VEGF165R), NRP2

(VEGF165R2); idents. del gen de NCBI: 8828, 8829); tirosina quinasas de receptores neurotróficos (p. ej., NTRK1 (TRKA), NTRK2 (TRKB), NTRK3 (TRKC); idents. del gen de NCBI: 4914, 4915, 4916); proteína activadora de NFKB (NKAP; ident. de gen del NCBI: 79576); quinasa 9 relacionada con NIMA (NEK9; ident. de gen del NCBI: 91754); pirin de la familia NLR que contiene dominio 3 (NLRP3, NALP3; ident. de gen del NCBI: 114548); receptores de muesca (p. ej., NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4; idents. del gen de NCBI: 4851, 4853, 4854, 4855); protooncogén NRAS, GTPasa (NRAS; ident. de gen del NCBI: 4893); factor nuclear kappa B (NFKB1, NFKB2; idents. del gen de NCBI: 4790, 4791); estimuladores de factor nuclear, eritroide 2 tipo 2 (NFE2L2; NRF2; ident. de gen del NCBI: 4780); receptor nuclear subfamilia 4, grupo A, miembro 1 (NR4A1; ident. de gen del NCBI: 3164); nucleolina (NCL; ident. de gen del NCBI: 4691); nucleofosmina 1 (NPM1; ident. de gen del NCBI: 4869); oligomerización de unión al nucleótido que contiene dominio 2 (NOD2; ident. de gen del NCBI: 64127); nudix hidrolasa 1 (NUDT1; ident. de gen del NCBI: 4521); O-6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT; ident. de gen del NCBI: 4255); receptor de opioides delta 1 (OPRD1; ident. de gen del NCBI: 4985); ornitina decarboxilasa 1 (ODC1; ident. de gen del NCBI: 4953); oxoglutarato deshidrogenasa (OGDH, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 4967); hormona paratiroidea (PTH; ident. de gen del NCBI: 5741); PD-L1 (CD274; ident. de gen del NCBI: 29126); periostina (POSTN; ident. de gen del NCBI: 10631); receptores activados por proliferadores de peroxisoma (p. ej., PPARA (PPAR alfa), PPARD (PPAR delta), PPARG (PPAR gamma); idents. del gen de NCBI: 5465, 5467, 5468); homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN; ident. de gen del NCBI: 5728); fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasas (PIK3CA (PI3K alfa), PIK3CB (PI3K beta), PIK3CD (PI3K delta), PIK3CG (PI3K gamma); idents. del gen de NCBI: 5290, 5291, 5293, 5294);

fosfolipasas (p. ej., PLA2G1B, PLA2G2A, PLA2G2D, PLA2G3, PLA2G4A, PLA2G5, PLA2G7, PLA2G10, PLA2G12A, PLA2G12B, PLA2G15; idents. del gen de NCBI: 5319, 5320, 5321, 5322, 7941, 8399, 50487, 23659, 26279, 81579, 84647); serina/treonina quinasas de pim protooncogén (p. ej., PIM1, PIM2, PIM3; idents. del gen de NCBI: 5292, 11040, 415116); factor de crecimiento placentario (PGF; ident. de gen del NCBI: 5228); activador de plasminógeno, uroquinasa (PLAU, u-PA, ATF; ident. de gen del NCBI: 5328); receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (p. ej., PDGFRA (CD140A, PDGFR2), FDGFRB (CD140B, PDGFR1); idents. del gen de NCBI: 5156, 5159); plexina B1 (PLXNB1; ident. de gen del NCBI: 5364); molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155; ident. de gen del NCBI: 5817); quinasa similar a polo 1 (PLK1; ident. de gen del NCBI: 5347); poli(ADP-ribosa) polimerasas (p. ej., PARP1, PARP2, PARP3; idents. del gen de NCBI: 142, 10038, 10039); proteína policomb EED (EED; ident. de gen del NCBI: 8726); porcupina O-aciltransferasa (PORCN; ident. de gen del NCBI: 64840); regulador de transcripción del receptor nuclear PRAME (PRAME; ident. de gen del NCBI: 23532); proteína de premelanosoma (PMEL; ident. de gen del NCBI: 6490); receptor de progesterona (PGR; ident. de gen del NCBI: 5241); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD-1, CD279; ident. de gen del NCBI: 5133); ligando 2 de muerte celular programada 1 (PDCD1LG2, CD273, PD-L2; ident. de gen del NCBI: 80380); prominin 1 (PROM1 CD133; ident. de gen del NCBI: 8842); leucemia promielocítica (LPM; ident. de gen del NCBI: 5371); prosaposina (PSAP; ident. de gen del NCBI: 5660); receptor 4 de prostaglandina E (PTGER4; ident. de gen del NCBI: 5734); prostaglandina E sintasa (PTGES; ident. de gen del NCBI: 9536); sintasas de prostaglandina-endoperóxido (PTGS1 (COX1), PTGS2 (COX2); ident. de gen del NCBI: 5742, 5743); subunidad de proteasoma 20S beta 9 (PSMB9; ident. de

gen del NCBI: 5698); metiltransferasas de proteína arginina (p. ej., PRMT1, PRMT5; ident. de gen del NCBI: 3276, 10419); proteína quinasa N3 (PKN3; ident. de gen del NCBI: 29941); proteína fosfatasa 2A (PPP2CA; ident. de gen del NCBI: 5515); proteína tirosina quinasa 7 (inactiva) (PTK7; ident. de gen del NCBI: 5754); receptores de proteína tirosina fosfatasa (PTPRB (PTPB), PTPRC (CD45R); ident. de gen del NCBI: 5787, 5788); protimosina alfa (PTMA; ident. de gen del NCBI: 5757); purina nucleósido fosforilasa (PNP; ident. de gen del NCBI: 4860); receptor purinérgico P2X 7 (P2RX7; ident. de gen del NCBI: 5027); dominio que contiene inmunoglobulina relacionada con PVR (PVRIG, por sus siglas en inglés, CD112R; ident. de gen del NCBI: 79037); protooncogén Raf-1, serina/treonina quinasa (RAF1; c-Raf; ident. de gen del NCBI: 5894); receptor gamma huérfano relacionado con RAR (RORC; ident. de gen del NCBI: 6097); miembro C de la familia de homólogos de Ras (RHOC); ident. de gen del NCBI: 389); homólogo de ras, unión a mTORC1 (RHEB; ident. de gen del NCBI: 6009); correpresor transcripcional RB 1 (RB1; ident. de gen del NCBI: 5925); proteína serina/treonina quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIPK1; ident. de gen del NCBI: 8737); proto-oncogén ret (RET; ident. de gen del NCBI: 5979); transcritos tempranos del ácido retinoico (p. ej., RAET1E, RAET1G, RAET1L; idents. del gen de NCBI: 135250, 154064, 353091); receptores de ácido retinoico alfa (p. ej., RARA, RARG; idents. del gen de NCBI: 5914, 5916); receptores de retinoides X (p. ej., RXRA, RXRB, RXRG; idents. del gen de NCBI: 6256, 6257, 6258); proteína quinasas que contiene hélice superenrollada asociada a Rho (p. ej., ROCK1, ROCK2; idents. del gen de NCBI: 6093, 9475); proteína ribosómica S6 quinasa B1 (RPS6KB1, S6K-beta 1; ident. de gen del NCBI: 6198); proteína de dedo de anillo 128 (RNF128, GRAIL; ident. de gen del NCBI: 79589); protooncogén ROS 1, receptor tirosina quinasa (ROS1; ident. de gen del NCBI:

6098); células NK de CAR alogénicas dirigidas a receptor de guía indirecto 4 (ROBO4; ident. de gen del NCBI: 54538); factor de transcripción de la familia RUNX 3 (RUNX3; ident. de gen del NCBI: 864); proteína A9 de unión al calcio S100 (S100A9; ident. de gen del NCBI: 6280); proteína 2 relacionada frizzled secretada (SFRP2; ident. de gen del NCBI: 6423); fosfoproteína secretada 1 (SPP1; ident. de gen del NCBI: 6696); miembro 1 de la familia 1A de secretoglobina (SCGB1A1; ident. de gen del NCBI: 7356); selectinas (p. ej., SELE, SELL (CD62L), SELP (CD62); idents. del gen de NCBI: 6401, 6402, 6403); semaforina 4D (SEMA4D; CD100; ident. de gen del NCBI: 10507); lectinas tipo Ig de unión a ácido siálico (SIGLEC7 (CD328), SIGLEC9 (CD329), SIGLEC10; ident. de gen del NCBI: 27036, 27180, 89790); proteína reguladora de señal alfa (SIRPA, CD172A; ident. de gen del NCBI: 140885); transductor de señal y activador de transcripción (p. ej., STAT1, STAT3, STAT5A, STAT5B; idents. del gen de NCBI: 6772, 6774, 6776, 6777); sirtuina -3 (SIRT3; ident. de gen del NCBI: 23410); miembros de la familia de moléculas de activación linfocítica (SLAM) de señalización (p. ej., SLAMF1 (CD150), SLAMF6 (CD352), SLAMF7 (CD319), SLAMF8 (CD353), SLAMF9; idents. del gen de NCBI: 56833, 57823, 89886, 114836); miembro 6 de la familia similar a SLIT y NTRK (SLITRK6; ident. de gen del NCBI: 84189); receptor de clase frizzled y smoothened (SMO; ident. de gen del NCBI: 6608); epóxido hidrolasa 2 soluble (EPHX2; ident. de gen del NCBI: 2053); miembros de la familia de portadores de solutos (p. ej., SLC3A2 (CD98), SLC5A5, SLC6A2, SLC10A3, SLC34A2, SLC39A6, SLC43A2 (LAT4), SLC44A4; idents. del gen de NCBI: 6520, 6528, 6530, 8273, 10568, 25800, 80736, 124935); receptores de somatostatina (p. ej., SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, SSTR5; idents. del gen de NCBI: 6751, 6752, 6753, 6754, 6755); molécula de señalización hedgehog sónica (SHH; ident. de gen del NCBI: 6469); factor de transcripción Sp1 (SP1; ident.

de gen del NCBI: 6667); esfingosina quinasas (p. ej., SPHK1, SPHK2; idents. del gen de NCBI: 8877, 56848); receptor 1 de esfingosina-1-fosfato (S1PR1, CD363; ident. de gen del NCBI: 1901); tirosina quinasa asociada con bazo (SYK; ident. de gen del NCBI: 6850); factor 1 del factor de corte y empalme 3B (SF3B1; ident. de gen del NCBI: 23451); protooncogén SRC, tirosina quinasa no receptora (SRC; ident. de gen del NCBI: 6714); establina 1 (STAB1 CLEVER-1; ident. de gen del NCBI: 23166); miembro 1 de la familia STEAP (STEAP1; ident. de gen del NCBI: 26872); esteroide sulfatasa (STS; ident. de gen del NCBI: 412); interactor de cGAMP de respuesta al estimulador de interferón 1 (STING1; ident. de gen del NCBI: 340061); superóxido dismutasa 1 (SOD1, ALS1; ident. de gen del NCBI: 6647); supresores de señalización de citocinas (SOCS1 (CISH1), SOCS3 (CISH3); ident. de gen del NCBI: 8651, 9021); sinapsina 3 (SYN3; ident. de gen del NCBI: 8224); sindecano 1 (SDC1, CD138, sindecano; ident. de gen del NCBI: 6382); sinucleína alfa (SNCA, PARK1; ident. de gen del NCBI: 6622); dominio de mucina e inmunoglobulina de células T que contienen 4 (TIMD4, SMUCKLER; ident. de gen del NCBI: 91937); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT; ident. de gen del NCBI: 201633); receptores de taquiquinina (p. ej., TACR1, TACR3; ident. de gen del NCBI: 6869, 6870); quinasa de unión a TANK 1 (TBK1; ident. de gen del NCBI: 29110); tanquirasa (TNKS; ident. de gen del NCBI: 8658); factor asociado a la proteína de unión a la caja TATA, subunidad B de la ARN polimerasa I (TAF1B; ident. de gen del NCBI: 9014); factor T de transcripción de caja T (TBXT, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 6862); poli(ADP-ribosa) polimerasa inducible por TCDD (TIPARP, PAPR7; ident. de gen del NCBI: 25976); proteína tirosina quinasa tec (TEC; ident. de gen del NCBI: 7006); receptor tirosina quinasa TEK (TEK, CD202B, TIE2; ident. de gen del NCBI: 7010); telomerasa transcriptasa inversa (TERT, por sus siglas

en inglés; ident. de gen del NCBI: 7015); tenascina C (TNC; ident. de gen del NCBI: 3371); tres exonucleasas de reparación principal (p. ej., TREX1, TREX2; ident. de gen del NCBI: 11277, 11219); trombomodulina (TBD, CD141; ident. de gen del NCBI: 7056); timidina quinasas (p. ej., TK1, TK2; idents. del gen de NCBI: 7083, 7084); timidina fosforilasa (TYMP; ident. de gen del NCBI: 1890); timidilato sintetasa (TYMS; ident. de gen del NCBI: 7298); receptor de la hormona tiroidea (THRA, THRB; idents. del gen de NCBI: 7606, 7608); receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR; ident. de gen del NCBI: 7253); miembros de la superfamilia de TNF (p. ej., TNFSF4 (OX40L, CD252),TNFSF5 (CD40L), TNFSF7 (CD70), TNFSF8 (CD153, CD30L), TNFSF9 (4-1BB-L, CD137L), TNFSF10 (TRAIL, CD253, APO2L), TNFSF11 (CD254, RANKL2, TRANCE), TNFSF13 (APRIL, CD256, TRAIL2), TNFSF13b (BAFF, BLYS, CD257), TNFSF14 (CD258, LIGHT), TNFSF18 (GITRL); idents. del gen de NCBI: 944, 959, 970, 7292, 8600, 8740, 8741, 8743, 8744, 8995); receptores tipo toll (p. ej., TLR1 (CD281), TLR2 (CD282), TLR3 (CD283), TLR4 (CD284), TLR5, TLR6 (CD286), TLR7, TLR8 (CD288), TLR9 (CD289), TLR10 (CD290); idents. del gen de NCBI: 7096, 7097, 7098, 7099, 10333, 51284, 51311, 54106, 81793); transferrina (TF; ident. de gen del NCBI: 7018); receptor de transferrina (TFRC, CD71; ident. de gen del NCBI: 7037); factores de crecimiento transformante (p. ej., TGFA, TGFB1; ident. de gen del NCBI: 7039, 7040); receptores del factor de crecimiento transformante (p. ej., TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3; ident. de gen del NCBI: 7046, 7048, 7049); proteína transformante E7 (E7; ident. de gen del NCBI: 1489079); transglutaminasa 5 (TGM5; ident. de gen del NCBI: 9333); miembro 1 de la subfamilia V del canal catiónico receptor potencial transitorio (TRPV1, VR1; ident. de gen del NCBI: 7442); dominio de inmunoglobulina y transmembrana que contiene 2 (TMIGD2, CD28H, IGPR1; ident. de gen del NCBI: 126259); receptores

desencadenantes expresado en células mieloides (p. ej., TREM1 (CD354), TREM2; ident. de gen del NCBI: 54209, 54210); trofinina (TRO, MAGED3; ident. de gen del NCBI: 7216); glicoproteína de trofoblastos (TPBG, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 7162); triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO2; ident. de gen del NCBI: 6999); triptófano hidroxilasas (p. ej., TPH1, TPH2; ident. de gen del NCBI: 7166, 121278); transductor de señal de calcio asociado a tumores 2 (TACSTD2, TROP2, EGP1; ident. de gen del NCBI: 4070); factor de necrosis tumoral (TNF; ident. de gen del NCBI: 7124); miembros de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (p. ej.,TNFRSF1A (CD120a), TNFRSF1B (CD120b), TNFRSF4 (OX40), TNFRSF5 (CD40),TNFRSF6 (CD95, FAS receptor), TNFRSF7 (CD27), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF9 (CD137, 4-1BB), TNFRSF10A (CD261), TNFRSF10B (TRAIL, DR5, CD262), TNFRSF10C, TNFRSF10D, TNFRSF11A, TNFRSF11B (OPG), TNFRSF12A, TNFRSF13B, TNFR13C (, CD268, BAFFR), TNFRSF14 (CD270, LIGHTR), TNFRSF16, TNFRSF17 (CD269, BCMA), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF19, TNFRSF21, TNFRSF25; idents. del gen de NCBI: 355, 608, 939, 943, 958, 3604, 4804, 4982, 7132, 7133, 7293, 8718, 8764, 8784, 8792, 8793, 8794, 8795, 8797, 23495, 27242, 51330, 55504); proteína tumoral p53 (TP53; ident. de gen del NCBI: 7157); supresor de tumor 2, regulador de calcio mitocondrial (TUSC2; ident. de gen del NCBI: 11334); proteína tirosina quinasa TYRO3 (TYRO3; BYK; ident. de gen del NCBI: 7301); tirosinasa (TYR; ident. de gen del NCBI: 7299); tirosina hidroxilasa (TH; ident. de gen del NCBI: 7054); tirosina quinasa con dominios similares a la inmunoglobulina y similares a EGF 1 (p. ej., TIE1, TIE1; ident. de gen del NCBI: 7075); proteína tirosina fosfatasa, no receptor tipo 11 (PTPN11, SHP2; ident. de gen del NCBI: 5781); enzima conjugadora de ubiquitina E2 I (UBE2I, UBC9; ident. de gen del NCBI: 7329); ubiquitina C-terminal hidrorasa L5 (UCHL5, por sus

siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 51377); peptidasa 7 específica de ubiquitina (USP7; ident. de gen del NCBI: 7874); enzima activadora 1 modificadora del tipo ubiquitina (UBA1; ident. de gen del NCBI: 7317); proteínas de unión UL16 (p. ej., ULBP1, ULBP2, ULBP3; ident. de gen del NCBI: 79465, 80328, 80328); proteína que contiene valosina (VCP, CDC48; ident. de gen del NCBI: 7415); molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM1, CD106; ident. de gen del NCBI: 7412); factores de crecimiento endotelial vascular (p. ej., VEGFA; VEGFB; ident. de gen del NCBI: 7422, 7423); vimentina (VIM, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 7431); receptor de vitamina D (VDR, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 7421); inhibidor de la activación de células T que contiene el dominio V-set 1 (VTCN1, B7-H4; ident. de gen del NCBI: 79679); receptor inmunorregulador de conjunto V (VSIR, VISTA, B7-H5; ident. de gen del NCBI: 64115); punto de control quinasa WEE1 G2 (WEE1; ident. de gen del NCBI: 7465); helicasa similar a WRN RecQ (WRN; RECQ3; ident. de gen del NCBI: 7486); factor de transcripción WT1 (WT1; ident. de gen del NCBI: 7490); regulador de transcripción que contiene dominio WW 1 (WWTR1; TAZ; ident. de gen del NCBI: 25937); ligando 1 de quimocina motivo X-C (XCL1, ATAC; ident. de gen del NCBI: 6375); receptor 1 de quimiocina motivo X-C (XCR1, GPR5, CCXCR1; ident. de gen del NCBI: 2829); regulador transcripcional asociado al Yes1 (YAP1; ident. de gen del NCBI: 10413); proteína quinasa 70 asociada a la cadena zeta (ZAP70; ident. de gen del NCBI: 7535).

En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., un agente dirigido a 5'-nucleotidasa ecto (NT5E o CD73; ident. de gen del NCBI: 4907); receptor de adenosina A_{2A} (ADORA2A; ident. de gen del NCBI: 135); receptor de adenosina A_{2B} (ADORA2B; ident. de gen del NCBI: 136); receptor 8 de quimiocinas motivo C-C (CCR8, CDw198; ident. de gen del NCBI: 1237);

proteína que contiene SH2 inducible por citocinas (CISH, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1154); diacilglicerol quinasa alfa (DGKA, DAGK, DAGK1 o DGK-alfa); ident. de gen del NCBI: 1606); tirosina quinasa 3 similar a fms (FLT3, CD135; ident. de gen del NCBI: 2322); proteína asociada a la integrina (IAP, CD47; ident. de gen del NCBI: 961); interleucina-2 (IL2; ident. de gen del NCBI:3558); receptor de interleucina 2 (IL2RA, IL2RB, IL2RG; idents. del gen de NCBI: 3559, 3560, 3561); virus del sarcoma de rata Kirsten (KRAS, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 3845; que incluyen mutaciones, tales como KRAS G12C o G12D); proteína quinasa quinasa quinasa quinasa 1 activada por mitógenos (MAP4K1) (también denominada quinasa 1 progenitora hematopoyética (HPK1), ident. del gen del NCBI: 11184); regulador de apoptosis de la secuencia 1 de leucemia de células mieloides (MCL1; ident. de gen del NCBI: 4170); fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa, subunidad delta catalítica (PIK3CD; ident. de gen del NCBI: 5293); ligando 1 de muerte programada (PD-L1, CD274; ident. del gen de NBCI: 29126); proteína 1 de muerte celular programada (PD-1, CD279; ident. de gen del NCBI: 5133); protooncogén c-KIT (KIT, CD117; ident. de gen del NCBI: 3815); proteína reguladora de señal alfa (SIRPA, por sus siglas en inglés, CD172A; ident. de gen del NCBI: 140885); poli(ADP-ribosa) polimerasa inducible por TCDD (TIPARP, PARP7; ident. de gen del NCBI: 25976); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT; ident. de gen del NCBI: 201633); receptor desencadenante expresado en células mieloides 1 (TREM1; ident. de gen del NCBI: 54210); receptor desencadenante expresado en células mieloides 2 (TREM2; ident. de gen del NCBI: 54209); transductor 2 de señal de calcio asociado al tumor (TACSTD2, TROP2, EGP1; ident. de gen del NCBI: 4070); miembro 4 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFRSF4, CD134, OX40; ident. de gen del NCBI:7293);

miembro 9 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFRSF9, 4-1BB, CD137; ident. de gen del NCBI: 3604); superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 18 (TNFRSF18, CD357, GITR; ident. de gen del NCBI: 8784); helicasa similar a WRN RecQ (WRN; ident. de gen del NCBI: 7486); proteína con dedos de zinc helios (IKZF2; ident. de gen del NCBI: 22807).

Mecanismos ilustrativos de acción

Moduladores del punto de regulación inmunitario

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con uno o más bloqueadores o inhibidores de proteínas o receptores del punto de regulación inmunitarios inhibidores y/o con uno o más estimuladores, activadores o agonistas de uno o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitarios estimulantes. El bloqueo o la inhibición de los puntos de regulación inmunitarios inhibidores pueden regular positivamente la activación de células T o células NK y evitar el escape inmunológico de células cancerosas dentro del microentorno tumoral. La activación o estimulación de punto de regulación inmunitario estimuladores puede aumentar el efecto de los inhibidores de punto de regulación inmunitario en los agentes terapéuticos contra el cáncer. En algunas modalidades, las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario regulan las respuestas de células T (*p. ej.,* revisadas en Xu, *et al*., *J Exp Clin Cancer Res*. (2018) 37:110). En algunas modalidades, las proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario regulan las respuestas de células NK (*p. ej.,* revisadas en Davis, *et al*., *Semin Immunol*. (2017) 31:64–75 y Chiossone, *et al*., *Nat Rev Immunol*.

(2018) 18(11):671-688). La inhibición de células T reguladoras (Treg) o la reducción de Treg puede aliviar su supresión de respuestas inmunes antitumorales y tener efectos anticancerígenos (*p. ej.*, revisado en Plitas and Rudensky, *Annu*. *Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77; Tanaka y Sakaguchi, *Eur. J. Immunol.* (2019) 49:1140-1146).

Los ejemplos de proteínas o receptores de punto de control inmunitario incluyen CD27 (ident. del gen del NCBI: 939), CD70 (ident. del gen del NCBI: 970); CD40 (ident. del gen del NCBI: 958), CD40LG (ident. del gen del NCBI: 959); CD47 (ident. del gen del NCBI: 961), SIRPA (ident. del gen del NCBI: 140885); CD48 (SLAMF2; ident. de gen del NCBI: 962), proteína que contiene el dominio transmembrana y de inmunoglobulina 2 (TMIGD2, CD28H; ident. de gen del NCBI: 126259), CD84 (LY9B, SLAMF5; ident. de gen del NCBI: 8832), CD96 (ident. del gen del NCBI: 10225), CD160 (ident. del gen del NCBI: 11126), MS4A1 (CD20; ident. de gen del NCBI: 931), CD244 (SLAMF4; ident. de gen del NCBI: 51744); CD276 (B7H3; ident. de gen del NCBI: 80381); inhibidor de activación de células T que contiene el dominio V-set 1 (VTCN1, B7H4); receptor inmunorregulador de conjunto V (VSIR, B7H5, VISTA; ident. de gen del NCBI: 64115); miembro 11 de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IGSF11, por sus siglas en inglés, VSIG3; ident. de gen del NCBI: 152404); ligando 1 del receptor 3 de citotoxicidad de células destructoras naturales (NCR3LG1, B7H6; ident. de gen del NCBI: 374383); proteína 2 que asocia HERV-H LTR (HHLA2, por sus siglas en inglés, B7H7; ident. de gen del NCBI: 11148); coestimulador de células T inducible (ICOS, por sus siglas en inglés, CD278; ident. de gen del NCBI: 29851); ligando del coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2; ident. de gen del NCBI: 23308); miembro 4 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF4, por sus siglas en inglés, OX40; ident. de gen del NCBI: 7293); miembro 4 de la superfamilia del TNF (TNFSF4, por

sus siglas en inglés, OX40L; ident. de gen del NCBI: 7292); TNFRSF8 (CD30; ident. de gen del NCBI: 943), TNFSF8 (CD30L; ident. de gen del NCBI: 944); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1; ident. de gen del NCBI: 8797), TNFRSF9 (CD137; ident. de gen del NCBI: 3604), TNFSF9 (CD137L; ident. de gen del NCBI: 8744); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2; ident. de gen del NCBI: 8795), TNFRSF10 (TRAIL; ident. de gen del NCBI: 8743); TNFRSF14 (HVEM, CD270; ident. de gen del NCBI: 8764), TNFSF14 (HVEML; ident. de gen del NCBI: 8740); CD272 (linfocitos B y T asociados (BTLA, por sus siglas en inglés); ident. de gen del NCBI: 151888); TNFRSF17 (BCMA, CD269; ident. de gen del NCBI: 608), TNFSF13B (BAFF; ident. de gen del NCBI: 10673); TNFRSF18 (GITR; ident. de gen del NCBI: 8784), TNFSF18 (GITRL; ident. de gen del NCBI: 8995); secuencia A relacionada con polipéptidos clase I del MHC (MICA; ident. de gen del NCBI: 100507436); secuencia B relacionada con polipéptidos clase I del MHC (MICB; ident. de gen del NCBI: 4277); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1; ident. de gen del NCBI: 29126); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1; ident. de gen del NCBI: 5133); proteína 4 asociada al linfocito T citotóxico (CTLA4, CD152; ident. de gen del NCBI: 1493); CD80 (B7-1; ident. de gen del NCBI: 941), CD28 (ident. del gen del NCBI: 940); molécula de adhesión celular de nectina 2 (NECTIN2, CD112; ident. de gen del NCBI: 5819); CD226 (DNAM-1; ident. de gen del NCBI: 10666); molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155; ident. de gen del NCBI: 5817); dominio que contiene inmunoglobulina relacionada con PVR (PVRIG, por sus siglas en inglés, CD112R; ident. de gen del NCBI: 79037); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT; ident. de gen del NCBI: 201633); que contiene el dominio de inmunoglobulina y mucina de células T 4 (TIMD4; TIM4; ident. de gen del NCBI: 91937); receptor 2 celular del virus de la hepatitis A

(HAVCR2, TIMD3, TIM3; ident. de gen del NCBI: 84868); galectina 9 (LGALS9, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 3965); gen 3 de activación de linfocitos (LAG3, CD223; ident. de gen del NCBI: 3902); miembro 1 de la familia de moléculas señalizadoras de activación linfocítica (SLAMF1, SLAM, CD150; ident. de gen del NCBI: 6504); antígeno de linfocito 9 (LY9, CD229, SLAMF3; ident. de gen del NCBI: 4063); miembro 6 de la familia de SLAM (SLAMF6, CD352; ident. de gen del NCBI: 114836); miembro 7 de la familia de SLAM (SLAMF7, CD319; ident. de gen del NCBI: 57823); proteína 1 de unión a UL16 (ULBP1; ident. de gen del NCBI: 80329); proteína 2 de unión a UL16 (ULBP2; ident. de gen del NCBI: 80328); proteína 3 de unión a UL16 (ULBP3; ident. de gen del NCBI: 79465); transcrito temprano de ácido retinoico 1E (RAET1E; ULBP4; ident. de gen del NCBI: 135250); transcrito temprano de ácido retinoico 1G (RAET1G; ULBP5; ident. de gen del NCBI: 353091); transcrito temprano del ácido retinoico 1L (RAET1L; ULBP6; ident. de gen del NCBI: 154064); receptor similar a la inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1; ident. de gen del NCBI: 3811, *p. ej.*, lirilumab (IPH-2102, IPH-4102); receptor C1 similar a la lectina de células destructoras (KLRC1, NKG2A, CD159A; ident. de gen del NCBI: 3821); receptor K1 similar a la lectina de células destructoras (KLRK1, NKG2A, CD159A; ident. de gen del NCBI: 22914); receptor C2 similar a la lectina de células destructoras (KLRC2, CD159c, NKG2C; ident. de gen del NCBI: 3822); receptor C3 similar a la lectina de células destructoras (KLRC3, NKG2E; ident. de gen del NCBI: 3823); receptor C4 similar a la lectina de células destructoras (KLRC4, NKG2F; ident. de gen del NCBI: 8302); receptor similar a la inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1; ident. de gen del NCBI: 3802); receptor similar a la inmunoglobulina de células destructoras, dos

dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2; ident. de gen del NCBI: 3803); receptor similar a la inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3; ident. de gen del NCBI: 3804); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor D1 similar a la lectina de células destructoras (KLRD1; ident. de gen del NCBI: 3824); receptor similar a lectina de células destructoras G1 (KLRG1); CLEC15A, MAFA, 2F1; ident. de gen del NCBI: 10219); lectina 7 similar a la Ig de unión al ácido siálico (SIGLEC7; ident. de gen del NCBI: 27036); y lectina 9 similar a la Ig de unión al ácido siálico (SIGLEC9; ident. de gen del NCBI: 27180).

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con uno o más bloqueadores o inhibidores de uno o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario estimulador de células T. Las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario inhibidores de células T ilustrativos incluyen CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); ligando 2 de muerte celular programada 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína asociada a linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); inhibidor de activación de células T que contiene el dominio V-set 1 (VTCN1, B7H4); receptor inmunorregulador de V-set (VSIR, B7H5, VISTA); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (asociada a linfocitos B y T (BTLA)); que contiene el dominio de inmunoglobulina relacionado con el PVR (PVRIG, CD112R); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); activador de linfocitos 3 (LAG3, CD223); receptor celular del virus de la hepatitis A 2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3); galectina 9 (LGALS9); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres

dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); y el receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1). En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción de administra con uno o más agonistas o activadores de uno o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario estimulador de células T. Las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario estimuladores de células T ilustrativos incluyen, sin limitarse a, CD27, CD70; CD40, CD40LG; coestimulador de células T inducible (ICOS, CD278); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2); miembro 4 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF4, OX40); miembro 4 de la superfamilia de TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; molécula de adhesión celular de nectina 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (RVP) (RVP, CD155). *Ver*, *p. ej.*, Xu, *et al*., *J Exp Clin Cancer Res*. (2018) 37:110.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción, se administra con uno o más bloqueadores o inhibidores de una o más proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario inhibidores de las células NK. Las proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario inhibidor de células NK ilustrativas incluyen receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a

inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor similar a lectina de células destructoras C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); receptor D1 similar a la lectina de células destructoras (KLRD1, CD94), receptor G1 similar a la lectina de células destructoras (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); lectina similar a Ig de unión a ácido siálico 7 (SIGLEC7); y lectina similar a Ig de unión a ácido siálico 9 (SIGLEC9). En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción, se administra con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario estimuladores de células NK. Las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario estimuladores de células NK ilustrativos incluyen CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); receptor similar a lectina de células destructoras K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7). *Ver*, *p. ej.*, Davis, *et al*., *Semin Immunol*. (2017) 31:64-75; Fang, *et al*., *Semin Immunol*. (2017) 31:37-54; y Chiossone, *et al., Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688.

En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de punto de regulación inmunitario comprenden un inhibidor proteico (*p. ej.*, anticuerpo o fragmento de este, o mimético de anticuerpo) de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1), CTLA4 o TIGIT. En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de punto de regulación inmunitario comprenden un inhibidor de molécula orgánica pequeña de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1), CTLA4 o TIGIT. En algunas modalidades, el uno o más

inhibidores de punto de regulación inmunitario comprenden un inhibidor proteico (*p. ej.*, anticuerpo o fragmento de este, o mimético de anticuerpo) de LAG3.

Los ejemplos de inhibidores de CTLA4 que pueden coadministrarse incluyen ipilimumab, tremelimumab, BMS-986218, AGEN1181, zalifrelimab (AGEN1884), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002 (biosimilar de ipilimumab), BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, HBM-4003, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, así como inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), y AK-104 (CTLA4/PD-1).

Los ejemplos de inhibidores de PD-L1 (CD274) o PD-1 (PDCD1) que pueden coadministrarse incluyen pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, pidilizumab, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), spartalizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, BMS-936559, cosibelimab (CK-301), sasanlimab (PF-06801591), tislelizumab (BGB-A317), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, retifanlimab (MGA-012), BI-754091, balstilimab (AGEN-2034), AMG-404, toripalimab (JS-001), cetrelimab (JNJ-63723283), genolimzumab (CBT-501), LZM-009, prolgolimab (BCD-100), losapolimab (LY-3300054), SHR-1201, camrelizumab (SHR-1210), Sym-021, budigalimab (ABBV-181), PD1-PIK, BAT-1306, avelumab (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, dostarlimab (TSR-042), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155), envafolimab (KN-035), sintilimab (IBI-308), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, zimberelimab (AB122), spartalizumab (PDR-001), y compuestos descritos en WO2018195321, WO2020014643, WO2019160882, o WO2018195321, así como inhibidores

multiespecíficos FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/ CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1), RO-7247669 (PD-1/LAG-3), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), RG7769 (PD-1/TIM-3), TAK-252 (PD-1/OX40L), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1), FS-118 (LAG-3/PD-L1), FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), GEN-1046 (PD-L1/4-1BB), bintrafusp alfa (M7824; dominio de PD-L1/TGFβ-EC), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM3/PDL1) e INBRX-105 (4-1BB/PDL1). En algunas modalidades, el inhibidor de PD-L1 es un inhibidor de molécula pequeña, tal como CA-170, GS-4224, GS-4416 y leztinib (GNS-1480; PD-L1/EGFR).

Los ejemplos de inhibidores de TIGIT que pueden coadministrarse incluyen tiagolumab (RG-6058), vibostolimab, domvanalimab, domovanalab (AB154), AB308, BMS-986207, AGEN-1307, COM-902 o etigilimab.

Los ejemplos de inhibidores de LAG3 que pueden coadministrarse incluyen leramilimab (LAG525).

La inhibición de la actividad de células T reguladoras (Treg) o la reducción de Treg puede aliviar su supresión de respuestas inmunes antitumorales y tener efectos anticancerígenos. *Ver, p. ej.*, Plitas and Rudensky, *Annu. Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77; Tanaka y Sakaguchi, *Eur. J. Immunol.* (2019) 49:1140-1146. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con uno o más inhibidores de la actividad de Treg o un agente reductor de Treg. La inhibición o reducción de Treg puede aumentar el efecto de los inhibidores del punto de control inmunitario en agentes terapéuticos contra el cáncer.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con uno o más inhibidores de Treg. En algunas

modalidades, el inhibidor de Treg puede suprimir la migración de las Treg hacia el microambiente tumoral. En algunas modalidades, el inhibidor de Treg puede reducir la función inmunosupresora de las Treg. En algunas modalidades, el inhibidor de Treg puede modular el fenotipo celular e inducir la producción de citocinas proinflamatorias. Los inhibidores de Treg ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, CCR4 (ident. del gen NCBI: 1233) antagonistas y degradadores de proteínas de dedo de zinc de Ikaros (p. ej., Ikaros (IKZF1; ident. de gen del NCBI: 10320), Helios (IKZF2; ident. de gen del NCBI: 22807), Aiolos (IKZF3; ident. de gen del NCBI: 22806), y Eos (IKZF4; ident. de gen del NCBI: 64375).

Los ejemplos de degradadores de Helios que pueden coadministrarse incluyen, pero no se limitan a, I-57 (Novartis) y compuestos descritos en las patentes núms. WO2019038717, WO2020012334, WO20200117759, y WO2021101919.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con uno o más agentes reductores de Treg. En algunas modalidades, el agente reductor de Treg es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo de reducción de Treg tiene actividad citotóxica dependiente de anticuerpos (ADCC). En algunas modalidades, el anticuerpo de reducción de Treg se diseña genéticamente de manera que posea una actividad de ADCC mejorada. En algunas modalidades, el anticuerpo de reducción de Treg es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC). Las dianas ilustrativas para los agentes reductores de Treg incluyen, pero no se limitan a, CD25 (IL2RA; ident. de gen del NCBI: 3559), CTLA4 (CD152; ident. de gen del NCBI: 1493); GITR (TNFRSF18; ident. de gen del NCBI: 8784); 4-1BB (CD137; ident. de gen del NCBI: 3604), OX-40 (CD134; ident. de gen del NCBI: 7293), LAG3 (CD223; ident. de gen del NCBI: 3902), TIGIT (ident. del gen NCBI: 201633), CCR4 (ident. del gen del NCBI: 1233), y CCR8 (ident. del gel NCBI: 1237).

En algunas modalidades, el inhibidor de Treg o agente reductor de Treg que puede coadministrarse comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une selectivamente a un receptor de superficie celular seleccionado del grupo que consiste en el receptor 4 de quimocina del motivo C-C (CCR4), el receptor 7 de quimocina del motivo C-C (CCR7), el receptor 8 de quimocina del motivo C-C (CCR8), el receptor 4 de quimocina del motivo C-X-C (CXCR4; CD184), TNFRSF4 (OX40), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF9 (4-1BB, CD137), proteína 4 asociada a linfocito T citotóxico (CTLA4, CD152), muerte celular programada 1 (PDCD1, PD-1), sialil Lewis x (CD15s), CD27, ectonucleosida trifosfato difosfohidrolasa 1 (ENTPD1; CD39), receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo C (PTPRC; CD45), molécula 1 de adhesión celular neural (NCAM1; CD56), selectina L (SELL; CD62L), subunidad integrina alfa E (ITGAE; CD103), receptor 7 de interleucina (IL7R; CD127), ligando CD40 (CD40LG; CD154), receptor de folato alfa (FOLR1), receptor de folato beta (FOLR2), repetición rica en leucina que contiene 32 (LRRC32; GARP), dedo 2 de zinc de la familia IKAROS (IKZF2; HELIOS), coestimulador de células T inducibles (ICOS; CD278), activador de linfocitos 3 (LAG3; CD223), factor de crecimiento transformante beta 1 (TGFB1), receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (HAVCR2; CD366; TIM3), inmunorreceptor de célula T con dominios Ig e ITIM (TIGIT), miembro 1B de la superfamilia del receptor de TNF (CD120b; TNFR2), IL2RA (CD25) o una combinación de estos.

Los ejemplos de anticuerpos anti-CCR8 de reducción de Treg que pueden administrarse incluyen, pero no se limitan a, JTX-1811 (GS-1811) (Jounce Therapeutics, Gilead Sciences), BMS-986340 (Bristol Meyers Squibb), S-531011 (Shionogi), FPA157 (Five Prime Therapeutics), SRF-114 (Surface Oncology),

HBM1022 (Harbor BioMed), IO-1 (Oncurious), y los anticuerpos descritos en WO2021163064, WO2020138489, y WO2021152186.

Los ejemplos de anticuerpos anti-CCR4 reductores de Treg que pueden administrarse incluyen mogamulizumab.

Inhibir, reducir o reprogramar células mieloides no estimuladoras en el microentorno tumoral puede mejorar las respuestas inmunitarias contra el cáncer (*ver p. ej.,* Binnewies *et al.*, *Nat. Med.* (2018) 24(5): 541-550; WO2016049641). Las dianas ilustrativas para agotar o reprogramar células mieloides no estimulatorias incluyen receptores desencadenantes expresados en células mieloides, TREM-1 (CD354, ident. del gen NCBI: 54210) e TREM-2 (ident. del gen del NCBI: 54209). En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con uno o más agentes de reducción o reprogramación de células mieloides, tales como un anticuerpo anti-TREM-1 (p. ej., PY159; los anticuerpos descritos en la patente núms. WO2019032624) o un anticuerpo anti-TREM-2 (*p. ej.*, PY314; anticuerpos descritos en WO2019118513).

Agonistas o activadores de cúmulo de diferenciación

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con agentes dirigidos a un marcador de grupo de diferenciación (CD). Los agentes dirigidos a marcador de CD ilustrativos que se pueden coadministrar incluyen, sin limitarse a, A6, AD-IL24, neratinib, tucatinib (ONT 380), mobocertinib (TAK-788), tesevatinib, trastuzumab (HERCEPTIN®), biosimilar de trastuzumab (HLX-02), margetuximab, BAT-8001, pertuzumab (Perjeta), pegfilgrastim, RG6264, zanidatamab (ZW25), cavatak, AIC-100, tagraxofusp (SL-401), vacuna de péptido de epítope restringido de HLA-

A2402/HLA-A0201, dasatinib, imatinib, nilotinib, sorafenib, mesilato de lenvatinib, ofranergen obadenovec, malato de cabozantinib, AL-8326, ZLJ-33, KBP-7018, malato de sunitinib, derivados de pazopanib, AGX-73, rebastinib, NMS-088, clorhidrato de lucitanib, midostaurina, cediranib, dovitinib, sitravatinib, tivozanib, masitinib, regorafenib, dimesilato de olverembatinib (HQP-1351), cabozantinib, ponatinib, y L-malato de famitinib, CX-2029 (ABBV-2029), SCB-313, CA-170, COM-701, CDX-301, GS-3583, asunercept (APG-101), APO-010, y compuestos descritos en WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386, WO199203459, WO199221766, WO2004080462, WO2005020921, WO2006009755, WO2007078034, WO2007092403, WO2007127317, WO2008005877, WO2012154480, WO2014100620, WO2014039714, WO2015134536, WO2017167182, WO2018112136, WO2018112140, WO2019155067, WO2020076105, PCT/US2019/063091, WO19173692, WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281, WO2018089628, WO2017096179, WO2018089628, WO2018195321, WO2020014643, WO2019160882, WO2018195321, WO200140307, WO2002092784, WO2007133811, WO2009046541, WO2010083253, WO2011076781, WO2013056352, WO2015138600, WO2016179399, WO2016205042, WO2017178653, WO2018026600, WO2018057669, WO2018107058, WO2018190719, WO2018210793, WO2019023347, WO2019042470, WO2019175218, WO2019183266, WO2020013170, WO2020068752, Cancer Discov. 2019 Jan 9(1):8; y Gariepy J., et al. 106th Annu Meet Am Assoc Immunologists (AAI) (May 9-13, San Diego, 2019, Abst 71.5).

En algunas modalidades, el agente dirigido a marcador de CD que se puede coadministrar incluye inhibidores de moléculas pequeñas, tales como PBF-1662,

BLZ-945, pemigatinib (INCB-054828), rogaratinib (BAY-1163877), AZD4547, roblitinib (FGF-401), clorhidrato de biquizartinib, SX-682, AZD-5069, PLX-9486, avapritinib (BLU-285), ripretinib (DCC-2618), mesilato de imatinib, JSP-191, BLU-263, CD117-ADC, AZD3229, telatinib, vorolanib, GO-203-2C, AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708, HM-30181A, motixafortide (BL-8040), LY2510924, burixafor (TG-0054), X4P-002, mavorixafor (X4P-001-IO), plerixafor, CTX-5861, o REGN-5678 (PSMA/CD28).

En algunas modalidades, el agente dirigido a marcador de CD que se puede coadministrar incluye agonistas de moléculas pequeñas, tales como la subunidad gamma del receptor de interleucina 2, eltrombopag, rintatolimod, poli-ICLC (NSC-301463), Riboxxon, Apoxxim, RIBOXXIM®, MCT-465, MCT-475, G100, PEPA-10, eftozanermin alfa (ABBV-621), E-6887, motolimod, resiquimod, selgantolimod (GS-9688), VTX-1463, NKTR-262, AST-008, CMP-001, cobitolimod, tilsotolimod, litenimod, MGN-1601, BB-006, IMO-8400, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, lefitolimod (MGN-1703), CYT-003, y PUL-042.

En algunas modalidades, el agente dirigido a marcador de CD que puede coadministrarse incluye anticuerpos, tales como tafasitamab (MOR208; MorphoSys AG), inebilizumab (MEDI-551), obinutuzumab, IGN-002, biosimilar de rituximab (PF-05280586), varlilumab (CDX-1127), AFM-13 (CD16/CD30), AMG330, otlertuzumab (TRU-016), isatuximab, felzartamab (MOR-202), TAK-079, TAK573, daratumumab (DARZALEX®), TTX-030, selicrelumab (RG7876), APX-005M, ABBV-428, ABBV-927, mitazalimab (JNJ-64457107), lenziluma, alemtuzuma, emactuzumab, AMG-820, FPA-008 (cabiralizumab), PRS-343 (CD-137/Her2), AFM-13 (CD16/CD30), mafodotina de belantamab (GSK-2857916), AFM26 (BCMA/CD16A), simlukafusp alfa (RG7461), urelumab, utomilumab (PF-

05082566), AGEN2373, ADG-106, BT-7480, PRS-343 (CD-137/HER2), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), ramucirumab, CDX-0158, CDX-0159 y FSI-174, relatlimab (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, fianlimab (REGN-3767), INCAGN2385, encelimab (TSR-033), atipotuzumab, BrevaRex (Mab-AR-20.5), MEDI-9447 (oleclumab), CPX-006, IPH-53, BMS-986179, NZV-930, CPI-006, PAT-SC1, lirilumab (IPH-2102), lacutamab (IPH-4102), monalizumab, BAY-1834942, NEO-201 (CEACAM 5/6), yodo(131I) apamistamab (131I-BC8 (lomab-B)), MEDI0562 (tavolixizumab), GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, denosumab, BION-1301, MK-4166, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, CTB-006, INBRX-109, GEN-1029, pepinemab (VX-15), vopratelimab (JTX-2011), GSK3359609, cobolimab (TSR-022), MBG-453, INCAGN-2390, y compuestos descritos en WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189, y WO2018089628.

En algunas modalidades, el agente dirigido a marcador de CD que se puede administrar conjuntamente incluye tratamientos celulares, tales como CD19-ARTEMIS, TBI-1501, células CTL-119 huCART-19 T, l iso-cel, lisocabtagen maraleucel (JCAR-017), axicabtagen ciloleucel (KTE-C19, Yescarta®), axicabtagen ciloleucel (KTE-X19), US7741465, US6319494, UCART-19, tabelecleucel (EBV-CTL), T tisagenlecleucel-T (CTL019), células T que expresan CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt, terapia con células CAR T armada de CD19/4-1BBL, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, células T CD19CAR-28-zeta, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, IM19 CAR-T, TC-110, terapia con células CAR T anti-CD19 (leucemia linfoblástica aguda de células B, Universidad Kebangsaan de Malasia), terapia con células CAR T anti-CD19 (leucemia linfoblástica aguda/linfoma no Hodgkin, University Hospital Heidelberg), terapia con células CAR T anti-CD19 (expresión IL-

6 silenciada, cáncer, Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology), MB-CART2019.1 (CD19/CD20), GC-197 (CD19/CD7), CLIC-1901, ET-019003, células anti-CD19-STAR-T, AVA-001, BCMA-CD19 cCAR (CD19/APRIL), ICG-134, ICG-132 (CD19/CD20), CTA-101, WZTL-002, células CAR T anti-CD19/anti-CD20 duales (leucemia linfocítica crónica/linfomas de células B), HY-001, ET-019002, YTB-323, GC-012 (CD19/APRIL), GC-022 (CD19/CD22), Tn/mem que expresan CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt, UCAR-011, ICTCAR-014, GC-007F, PTG-01, CC-97540, GC-007G, TC-310, GC-197, tisagenlecleucel-T, CART-19, tisagenlecleucel (CTL-019)), terapia con células CAR T anti-CD20 (linfoma no Hodgkin), MB-CART2019.1 (CD19/CD20), WZTL-002 células CAR T anti-CD19/anti-CD20 duales, ICG-132 (CD19/CD20), ACTR707 ATTCK-20, PBCAR-20A, LB-1905, CIK-CAR.CD33, CD33CART, terapia con células CAR T anti-BCMA/anti-CD38 dual, CART-ddBCMA, MB-102, IM-23, JEZ-567, UCART-123, terapia con células T con inactivación de genes dirigida PD-1 (cáncer esofágico/NSCLC), ICTCAR-052, Tn MUC-1 CAR-T, ICTCAR-053, terapia con células T con inactivación génica dirigida PD-1 (cáncer esofágico/NSCLC), AUTO-2, terapia con células T anti-BCMA CAR, Descartes-011, terapia con células CAR T anti-BCMA/anti-CD38, CART-ddBCMA, BCMA-CS1 cCAR, CYAD-01 (NKG2D LIGAND MODULATOR), KD-045, PD-L1 t-haNK, BCMA-CS1 cCAR, MEDI5083, anti-CD276 CART, y terapias descritas en WO2012079000 o WO2017049166.

Inhibidores de cúmulo de diferenciación 47 (CD47)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un inhibidor de CD47 (IAP, MER6, OA3; ident. de gen del NCBI: 961). Los ejemplos de inhibidores de CD47 incluyen mAbs anti-CD47

(Vx-1004), mAbs anti-CD47 humanos (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, anticuerpo anti-CD47 humanizado o un agente bloqueador de CD47, NI-1701, NI-1801, RCT-1938, ALX148, SG-404, SRF-231 y TTI-621. Los anticuerpos anti-CD47 ilustrativos adicionales incluyen CC-90002, magrolimab (Hu5F9-G4), AO-176 (Vx-1004), letaplimab (IBI-188) (letaplimab), lemzoparlimab (TJC-4), SHR-1603, HLX-24, LQ-001, IMC-002, ZL-1201, IMM-01, B6H12, GenSci-059, TAY-018, PT-240, 1F8-GMCSF, SY-102, KD-015, ALX-148, AK-117, TTI-621, TTI-622, o compuestos descritos en WO199727873, WO199940940, WO2002092784, WO2005044857, WO2009046541, WO2010070047, WO2011143624, WO2012170250, WO2013109752, WO2013119714, WO2014087248, WO2015191861, WO2016022971, WO2016023040, WO2016024021, WO2016081423, WO2016109415, WO2016141328, WO2016188449, WO2017027422, WO2017049251, WO2017053423, WO2017121771, WO2017194634, WO2017196793, WO2017215585, WO2018075857, WO2018075960, WO2018089508, WO2018095428, WO2018137705, WO2018233575, WO2019027903, WO2019034895, WO2019042119, WO2019042285, WO2019042470, WO2019086573, WO2019108733, WO2019138367, WO2019144895, WO2019157843, WO2019179366, WO2019184912, WO2019185717, WO2019201236, WO2019238012, WO2019241732, WO2020019135, WO2020036977, WO2020043188, y WO2020009725. En algunas modalidades, el inhibidor de CD47 es RRx-001, DSP-107, VT-1021, IMM-02, SGN-CD47M, o SIRPa-Fc-CD40L (SL-172154). En algunas modalidades, el inhibidor de CD47 es magrolimab.

En algunas modalidades, el inhibidor de CD47 es un anticuerpo biespecífico dirigido a CD47, tal como IBI-322 (CD47/PD-L1), IMM-0306 (CD47/CD20), TJ-L1C4

(CD47/PD-L1), HX-009 (CD47/PD-1), PMC-122 (CD47/PD-L1), PT-217, (CD47/DLL3), IMM-26011 (CD47/FLT3), IMM-0207 (CD47/VEGF), IMM-2902 (CD47/HER2), BH29xx (CD47/PD-L1), IMM-03 (CD47/CD20), IMM-2502 (CD47/PD-L1), HMBD-004B (CD47/BCMA), HMBD-004A (CD47/CD33), TG-1801 (NI-1701), o NI-1801.

Agentes dirigidos a SIRPa

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un agente dirigido a SIRPa (ident. del gen del NCBI: 140885; UniProt P78324). Los ejemplos de agentes dirigidos a SIRPa incluyen inhibidores de SIRPa, tales como AL-008, RRx-001 y CTX-5861, y anticuerpos anti-SIRPa, tales como FSI-189 (GS-0189), ES-004, BI-765063, ADU1805, CC-95251, Q-1801 (SIRPa/PD-L1). Los agentes de uso dirigidos a SIRPα adicionales se describen, por ejemplo, en WO200140307, WO2002092784, WO2007133811, WO2009046541, WO2010083253, WO2011076781, WO2013056352, WO2015138600, WO2016179399, WO2016205042, WO2017178653, WO2018026600, WO2018057669, WO2018107058, WO2018190719, WO2018210793, WO2019023347, WO2019042470, WO2019175218, WO2019183266, WO2020013170 y WO2020068752.

Agonistas de FLT3R

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un agonista de FLT3R. En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un ligando

de FLT3. En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con una proteína de fusión de FLT3L-Fc, p. ej., como se describe en el documento WO2020263830. En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con GS-3583 o CDX-301 En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con GS-3583.

Agonistas o activadores del miembro de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un agonista de uno o más miembros de la superfamilia de receptores de TNF (TNFRSF), p. ej., un agonista de uno o más de TNFRSF1A (ident. del gen del NCBI: 7132), TNFRSF1B (ident. del gen del NCBI: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; ident. de gen del NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; ident. de gen del NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, ident. de gen del NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, ident. del gen del NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30, ident. del gen del NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, ident. del gen del NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, ident. del gen del NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, ident. de gen del NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, ident. del gen del NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, ident. del gen del NCBI: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, ident. de gen del NCBI: 8792), TNFRSF11B (ident. del gen del NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, ident. del gen del NCBI: 51330), TNFRSF13B (CD267, ident. del gen del NCBI: 23495), TNFRSF13C (CD268, ident. de gen del NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR,

CD271, ident. de gen del NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, ident. de gen del NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, ident. de gen del NCBI: 8784), TNFRSF19 (ident. del gen del NCBI: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, ident. de gen del NCBI: 27242), y TNFRSF25 (DR3, ident. de gen del NCBI: 8718).

Los anticuerpos anti-TNFRSF4 (OX40) ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen MEDI6469, MEDI6383, tavolixizumab (MEDI0562), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, y los descritos en WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281 y WO2018089628.

Los anticuerpos anti-TNFRSF5 (CD40) ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen RG7876, SEA-CD40, APX-005M y ABBV-428.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TNFRSF7 (CD27) varlilumab (CDX-1127) se coadministra.

Los anticuerpos anti-TNFRSF9 (4-1BB, CD137) ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen urelumab, utomilumab (PF-05082566), AGEN-2373 y ADG-106.

En algunas modalidades, se coadministra el anticuerpo anti-TNFRSF7 (BCMA) GSK-2857916.

Los anticuerpos anti-TNFRSF18 (GITR) ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, y aquellos descritos en WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189 y WO2018089628. En algunas modalidades, se coadministra un anticuerpo, o fragmento de este, codirigido a TNFRSF4 (OX40) y TNFRSF18 (GITR). Tales anticuerpos se describen, *p. ej.*, en WO2017096179 y WO2018008628.

Los anticuerpos biespecíficos dirigidos a miembros de la familia TNFRSF que pueden coadministrarse incluyen PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), AFM-13 (CD16/CD30), odronextamab (REGN-1979; CD20/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), plamotamab (XmAb-13676; CD3/CD20), RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), y IMM-0306 (CD47/CD20).

Acopladores biespecíficos de células T

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un acoplador de células T biespecíficas (*p. ej.*, que no tiene una Fc) o un anticuerpo biespecífico anti-CD3 (*p. ej.*, que tiene un Fc). Los anticuerpos biespecíficos anti-CD3 o BiTE ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen duvortuxizumab (JNJ-64052781; CD19/CD3), AMG-211 (CEA/CD3), AMG-160 (PSMA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3), PF-06671008 (cadherinas/CD3), APVO436 (CD123/CD3), flotetuzumab (CD123/CD3), odronextamab (REGN-1979; CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), JNJ-0819 (heme/CD3), JNJ-7564 (CD3/heme), AMG-757 (DLL3-CD3), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), AMG-427 (FLT3/CD3), AMG-562 (CD19/CD3), AMG-596 (EGFRvIII/CD3), AMG-673 (CD33/CD3), AMG-701 (BCMA/CD3), AMG-757 (DLL3/CD3), AMG-211 (CEA/CD3), blinatumomab (CD19/CD3), huGD2-BsAb (CD3/GD2), ERY974 (GPC3/CD3), GEMoab (CD3/PSCA), RG6026 (CD20/CD3), RG6194 (HER2/CD3), PF-06863135 (BCMA/CD3), SAR440234 (CD3/CDw123), JNJ-9383 (MGD-015), AMG-424 (CD38/CD3), tidutamab (XmAb-18087 (SSTR2/CD3)), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), MGD-009 (CD3/B7H3),

IMCgp100 (CD3/gp100), XmAb-14045 (CD123/CD3), XmAb-13676 (CD3/CD20), tidutamab (XmAb-18087; SSTR2/CD3), catumaxomab (CD3/EpCAM), REGN-4018 (MUC16/CD3), mosunetuzumab (RG-7828; CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), GRB-1302 (CD3/Erbb2), GRB-1342 (CD38/CD3), GEM-333 (CD3/CD33). Según corresponda, las moléculas biespecíficas de unión al anti-CD3 pueden o no pueden tener un Fc. Los acopladores biespecíficos de células T ilustrativos que pueden coadministrarse dirigidos a CD3 y un antígeno asociado al tumor como se describe en la presente, incluyen, *p. ej.*, CD19 (*p. ej.*, blinatumomab); CD33 (*p. ej.*, AMG330); CEA (*p. ej.*, MEDI-565); receptor huérfano 1 similar al receptor tirosina quinasa (ROR1) (Gohil, *et al*., *Oncoimmunology*. (2017) 17 de mayo;6(7):e1326437); PD-L1 (Horn, *et al*., *Oncotarget*. 03 de agosto de 2017;8(35):57964-57980); y EGFRvIII (Yang, *et al*., *Cancer Lett*. 10 de septiembre de 2017;403:224-230).

Acopladores de células destructoras naturales (NK, por sus siglas en inglés) bi y triespecíficas

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un acoplador de células NK biespecíficas (BiKE) o un acoplador de células NK triespecíficas (TriKE) (*p. ej*., que no tiene un Fc) o anticuerpo biespecífico (*p. ej.*, que tiene un Fc) contra un receptor de activación de células NK, *p. ej.*, CD16A, receptores de lectina tipo C (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H y NKG2F), receptores de citotoxicidad natural (NKp30, NKp44 y NKp46), receptor similar a la lectina tipo C de células destructoras (NKp65, NKp80), receptor FcγR Fc (que media la citotoxicidad celular dependiente de

anticuerpos), receptores de la familia SLAM (*p. ej.*, 2B4, SLAM6 y SLAM7), receptores similares a la inmunoglobulina de células destructoras (KIR) (KIR-2DS and KIR-3DS), DNAM-1 y CD137 (41BB). Los anticuerpos biespecíficos anti-CD16 ilustrativos, BiKEs o TriKEs que pueden coadministrarse incluyen AFM26 (BCMA/CD16A) y AFM-13 (CD16/CD30). Según corresponda, las moléculas biespecíficas de unión al anti-CD16 pueden o no pueden tener un Fc. Los acopladores de células NK biespecíficas ilustrativos que pueden coadministrarse dirigidos a CD16 y uno o más antígenos asociados al tumor como se describen en la presente descripción, que incluyen, *p. ej.*,CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD123, EGFR, EpCAM, gangliósido GD2, HER2/neu, HLA clase II y FOLR1. BiKE y TriKE se describen, *p. ej.*, en Felices, *et al*., *Methods Mol Biol*. (2016) 1441:333-346; Fang, *et al*., *Semin Immunol*. (2017) 31:37-54.

Inhibidores del regulador de apoptosis MCL1, miembro de la familia BCL2 (MCL1)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un inhibidor del regulador de la apoptosis de MCL1, miembro de la familia BCL2 (MCL1, TM; EAT; MCL1L; MCL1S; Mcl-1; BCL2L3; MCL1-ES; bcl2-L-3; mcl1/EAT; ident. de gen del NCBI: 4170). Los ejemplos de inhibidores de MCL1 incluyen tapotoclax (AMG-176), AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037, PRT-1419, GS-9716 y los descritos en WO2018183418, WO2016033486 y WO2017147410.

Inhibidores de SHP2

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 11 (PTPN11; BPTP3, CFC, JMML, METCDS, NS1, PTP-1D, PTP2C, SH-PTP2, SH-PTP3, SHP2; ident. de gen del NCBI: 5781). Los ejemplos de inhibidores de SHP2 incluyen TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630, y los descritos en WO2018172984 y WO2017211303.

Inhibidores y degradadores de la quinasa 1 progenitora hematopoyética (HPK1)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción, se administra con un inhibidor de la proteína quinasa quinasa quinasa quinasa 1 activada por mitógeno (MAP4K1, HPK1; ident. de gen del NCBI: 11184). Los ejemplos de inhibidores de la quinasa progenitora hematopoyética 1 (HPK1) incluyen, sin limitarse a, aquellos descritos en WO2020092621, WO2018183956, WO2018183964, WO2018167147, WO2018049152, WO2020092528, WO2016205942, WO2016090300, WO2018049214, WO2018049200, WO2018049191, WO2018102366, WO2018049152, y WO2016090300.

Inhibidores de quinasa que regula la señal de apoptosis (ASK)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un inhibidor de ASK, *p. ej.*, proteína quinasa quinasa quinasa 5 activada por mitógeno (MAP3K5; ASK1, MAPKKK5, MEKK5; ident. de

gen del NCBI: 4217). Los ejemplos de inhibidores de ASK1 incluyen los descritos en WO2011008709 (Gilead Sciences) y WO 2013112741 (Gilead Sciences).

Inhibidores de tirosina quinasa de Bruton (BTK)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; ident. de gen del NCBI: 695). Los ejemplos de inhibidores de BTK incluyen (S)-6-amino-9-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-8(9H)-ona, acalabrutinib (ACP-196), zanubrutinib (BGB-3111), CB988, HM71224, ibrutinib, M-2951 (evobrutinib), M7583, tirabrutinib (ONO-4059), PRN-1008, spebrutinib (CC-292), TAK-020, vecabrutinib, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, PCI-32765 y TAS-5315.

Inhibidores de quinasa dependiente de ciclina (CDK, por sus siglas en inglés)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un inhibidor de la quinasa 1 dependiente de ciclina (CDK1, CDC2; CDC28A; P34CDC2; ident. de gen del NCBI: 983); quinasa dependiente de ciclina 2 (CDK2, CDKN2; p33(CDK2); ident. de gen del NCBI: 1017); quinasa dependiente de ciclina 3 (CDK3; ident. de gen del NCBI: 1018); quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4, CMM3; PSK-J3; ident. de gen del NCBI: 1019); quinasa dependiente de ciclina 6 (CDK6, MCPH12; PLSTIRE; ident. de gen del NCBI: 1021); quinasa dependiente de ciclina 7 (CDK7, CAK; CAK1; HCAK; MO15; STK1; CDKN7; p39MO15; ident. de gen del NCBI: 1022), o quinasa dependiente de ciclina

9 (CDK9, TAK; C-2k; CTK1; CDC2L4; PITALRE; ident. de gen del NCBI: 1025). Los inhibidores de CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 y/o 9 incluyen abemaciclib, alvocidib (HMR-1275, flavopiridol), AT-7519, dinaciclib, ibrance, FLX-925, LEE001, palbociclib, samuraciclib, ribociclib, rigosertib, selinexor, UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, milciclib, trilaciclib, hidrato de simurosertib (TAK931) y TG-02.

Inhibidores del receptor con dominio de discoidina (DDR)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se combina con un inhibidor de la tirosina quinasa 1 del receptor del dominio de discoidina (DDR1, CAK, CD167, DDR, EDDR1, HGK2, MCK10, NEP, NTRK4, PTK3, PTK3A, RTK6, TRKE; ident. de gen del NCBI: 780); y/o receptor tirosina quinasa 2 con dominio de discoidina (DDR2, MIG20a, NTRKR3, TKT, TYRO10, WRCN; ident. de gen del NCBI: 4921). Los ejemplos de inhibidores de DDR incluyen dasatinib y los descritos en WO2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical) y WO2013/034933 (Imperial Innovations).

Conjugados de ligando de ligasa E3 dirigidos

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un conjugado de ligando de ligasa de E3 dirigido. Tales conjugados tienen una entidad de unión a la proteína diana y una entidad de unión a la ligasa E3 (*p. ej.*, un inhibidor de la proteína de apoptosis (IAP) (*p. ej.*, XIAP, c-IAP1, c-IAP2, NIL-IAP, Bruce y sobreviviente) una entidad de unión a la ubiquitina ligasa E3, una entidad de unión a la ubiquitina ligasa E3 Von Hippel-

Lindau (VHL), una entidad de unión a la ubiquitina ligasa E3 cereblon, una entidad de unión a la ubiquitina ligasa E3 de homólogo de ratón doble minuto 2 (MDM2, por sus siglas en inglés), y puede usarse para promover o aumentar la degradación de las proteínas diana, *p. ej.*, a través de la vía de la ubiquitina. En algunas modalidades, los conjugados de ligando de ligasa E3 diana comprenden una entidad de direccionamiento o de unión que se dirige o se une a una proteína descrita en la presente descripción, y un ligando de ligasa E3 o entidad de unión. En algunas modalidades, los conjugados de ligando de ligasa E3 diana comprenden una entidad de direccionamiento o de unión que se dirige o se une a una proteína seleccionada del protooncogén B Cbl (CBLB; Cbl-b, Nbla00127, RNF56; ident. de gen del NCBI: 868) y subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia (HIF1A; ident. de gen del NCBI: 3091). En algunas modalidades, los conjugados de ligando de ligasa E3 dirigidos comprenden un inhibidor de quinasa (*p. ej.*, un inhibidor de quinasa de moléculas pequeñas, *p. ej.*, de BTK y un ligando de ligasa E3 o entidad de unión. *Ver*, *p. ej.*, WO2018098280. En algunas modalidades, los conjugados de ligando de ligasa E3 dirigidos comprenden una entidad de unión dirigida o unida a la quinasa 4 asociada al receptor de interleucina-1 (IL-1) (IRAK-4); fibrosarcoma rápidamente acelerado (RAF, por sus siglas en inglés, tal como c-RAF, A-RAF y/o B-RAF), c-Met/p38, o una proteína BRD; y un ligando de ligasa E3 o entidad de unión. *Ver*, *p. ej.*, WO2019099926, WO2018226542, WO2018119448, WO2018223909, WO2019079701. Los conjugados de ligando de ligasa E3 diana adicionales que pueden coadministrarse se describen, *p. ej.,* en WO2018237026, WO2019084026, WO2019084030, WO2019067733, WO2019043217, WO2019043208 y WO2018144649.

Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un inhibidor de una histona desacetilasa, *p. ej.*, histona desacetilasa 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; ident. del gen: 9734). Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen abexinostat, ATY-241, AR-42, BEBT-908, belinostat, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (fimepinostat), entinostat, givinostat, mocetinostat, panobinostat, prácticamente inostat, quisinostat (JNJ-26481585), resminostat, ricolinostat, SHP-141, ácido valproico (VAL-001), vorinostat, tinostamustina, remetinostat, y entinostat.

Inhibidores de indoleamina-pirrol-2,3-dioxigenasa (IDO1)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un inhibidor de indoleamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1; ident. de gen del NCBI: 3620). Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen BLV-0801, epacadostat, linrodostat (F-001287, BMS-986205), GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacuna basada en NLG-919, PF-06840003, derivados de piranonaftoquinona (SN-35837), resminostat, SBLK-200802, y shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455 y LY-3381916.

Inhibidores de quinasa de Janus (JAK)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un inhibidor de quinasa de Janus 1 (JAK1, JAK1A, JAK1B, JTK3; ident. de gen del NCBI: 3716); quinasa de Janus 2 (JAK2, JTK10, THCYT3; ident. de gen del NCBI: 3717); y/o quinasa de Janus 3 (JAK3, JAK-3, JAK3_HUMAN, JAKL, L-

JAK, LJAK; ident. de gen del NCBI: 3718). Los ejemplos de inhibidores de JAK incluyen AT9283, AZD1480, baricitinib, BMS-911543, fedratinib, filgotinib (GLPG0634), gandotinib (LY2784544), INCB039110 (itacitinib), lestaurtinib, momelotinib (CYT0387), maleato de ilginatinib (NS-018), pacritinib (SB1518), peficitinib (ASP015K), ruxolitinib, tofacitinib (anteriormente tasocitinib), INCB052793, y XL019.

Inhibidores de la proteína similar a la lisil oxidasa (LOXL)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un inhibidor de una proteína LOXL, *p. ej.*, LOXL1 (ident. del gen del NCBI: 4016), LOXL2 (ident. del gen del NCBI: 4017), LOXL3 (ident. del gen del NCBI: 84695), LOXL4 (ident. del gen del NCBI: 84171) y/o LOX (ident. del gen del NCBI: 4015). Los ejemplos de inhibidores de LOXL2 incluyen los anticuerpos descritos en WO 2009017833 (Arresto Biosciences), WO 2009035791 (Arresto Biosciences) y WO 2011097513 (Gilead Biologics).

Inhibidores de metaloproteasa de matriz (MMP)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un inhibidor de una metalopeptidasa de matriz (MMP), *p. ej.*, un inhibidor de MMP1 (ident. del gen del NCBI: 4312), MMP2 (ident. del gen del NCBI: 4313), MMP3 (ident. del gen del NCBI: 4314), MMP7 (ident. del gen del NCBI: 4316), MMP8 (ident. del gen del NCBI: 4317), MMP9 (ident. del gen del NCBI: 4318); MMP10 (ident. del gen del NCBI: 4319); MMP11 (ident. del gen del NCBI: 4320); MMP12 (ident. del gen del NCBI: 4321), MMP13 (ident. del gen del NCBI: 4322), MMP14 (ident. del gen del NCBI: 4323), MMP15 (ident. del gen del NCBI: 4324), MMP16 (ident. del gen

del NCBI: 4325), MMP17 (ident. del gen del NCBI: 4326), MMP19 (ident. del gen del NCBI: 4327), MMP20 (ident. del gen del NCBI: 9313), MMP21 (ident. del gen del NCBI: 118856), MMP24 (ident. del gen del NCBI: 10893), MMP25 (ident. del gen del NCBI: 64386), MMP26 (ident. del gen del NCBI: 56547), MMP27 (ident. del gen del NCBI: 64066) y/o MMP28 (ident. del gen del NCBI: 79148). Los ejemplos de inhibidores de MMP9 incluyen marimastat (BB-2516), cipemastat (Ro 32-3555), GS-5745 (andecaliximab) y los descritos en WO 2012027721 (Gilead Biologics).

Inhibidores de vía de RAS y RAS

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un inhibidor del protooncogen KRAS, GTPasa (KRAS; *también conocido como*, NS; NS3; CFC2; RALD; K-Ras; KRAS1; KRAS2; RASK2; KI-RAS; C-K-RAS; K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2; ident. de gen del NCBI: 3845); protooncogén NRAS, GTPasa (NRAS; *también conocido como*, NS6; CMNS; NCMS; ALPS4; N-ras; NRAS1; ident. de gen del NCBI: 4893) o protooncogén HRAS, GTPasa (HRAS; *también conocido como*, CTLO; KRAS; HAMSV; HRAS1; KRAS2; RASH1; RASK2; Ki-Ras; p21ras; C-H-RAS; c-K-ras; H-RASIDX; c-Ki-ras; C-BAS/HAS; C-HA-RAS1; ident. de gen del NCBI: 3265). Los inhibidores de Ras pueden inhibir Ras en ya sea el nivel del polinucleótido (*p. ej.*, inhibidor transcripcional) o del polipéptido (*p. ej.*, inhibidor enzimático de GTPasa). En algunas modalidades, los inhibidores dirigen una o más proteínas en la vía Ras, *p. ej.*, inhiben uno o más de EGFR, Ras, Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf), MEK (MEK1, MEK2), ERK, PI3K, AKT y mTOR. Los inhibidores de K-Ras ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen sotorasib (AMG-510), COTI-219, ARS-3248, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, SML-8-73-1 (G12C), adagrasib (MRTX-849), ARS-1620 (G12C), SML-8-73-1 (G12C), Compuesto

3144 (G12D), Kobe0065/2602 (Ras GTP), RT11, MRTX-849 (G12C) y K-Ras(G12D)-péptidos inhibitorios selectivos, que incluyen KRpep-2 y KRpep-2d. Los inhibidores de ARNm de *KRAS* ilustrativos incluyen el adaptador anti-KRAS U1, AZD-4785, siG12D-LODER™ y exosomas siG12D. Los inhibidores de MEK ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen binimetinib, cobimetinib, PD-0325901, pimasertib, RG-7304, selumetinib, trametinib, y los descritos más abajo y en la presente descripción. Los inhibidores de dímero Raf ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen BGB-283, HM-95573, LXH-254, LY-3009120, RG7304 y TAK-580. Los inhibidores de ERK ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen LHT-462, LY-3214996, MK-8353, ravoxertinib y ulixertinib. Los inhibidores de GTPasa Ras ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen rigosertib. Los inhibidores de PI3K ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen idelalisib (Zydelig®), alpelisib, buparlisib, pictilisib, inavolisib (RG6114), ASN-003. Los inhibidores de AKT ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen capivasertib y GSK2141795. Los inhibidores de PI3K/mTOR ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen dactolisib, omipalisib, voxtalisib, gedatolisib, GSK2141795, GSK-2126458, inavolisib (RG6114), sapanisertib, ME-344, sirolimus (formulación nanoamorfa oral, cáncer), racemetirosina (TYME-88 (mTOR/citocromo P450 3A4)), temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), CC-115, onatasertib (CC-223), SF-1126, y PQR-309 (bimiralisib). En algunas modalidades, los cánceres inducidos por Ras (*p. ej.*, NSCLC) que tienen mutaciones de CDKN2A pueden inhibirse mediante la coadministración del inhibidor de MEK selumetinib y el inhibidor de CDK4/6 palbociclib. *Ver*, *p. ej.*, Zhou, et al. *Cancer Lett*. 2017 Nov 1;408:130-137. También, K-RAS y N-RAS mutantes pueden reducirse mediante el inhibidor de ERBB1/2/4 irreversible neratinib. *Ver*, *p. ej.*, Booth, et al. *Cancer Biol Ther*. 2018 Feb 1;19(2):132-137.

Inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un inhibidor de la proteína quinasa quinasa 7 activada por mitógeno (MAP2K7, JNKK2, MAPKK7, MEK, MEK 7, MKK7, PRKMK7, SAPKK-4, SAPKK4; ident. de gen del NCBI: 5609). Los ejemplos de inhibidores de MEK incluyen antroquinonol, binimetinib, cobimetinib (GDC-0973, XL-518), MT-144, selumetinib (AZD6244), sorafenib, trametinib (GSK1120212), uprosertib + trametinib, PD-0325901, pimasertib, LTT462, AS703988, CC-90003 y refametinib.

Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un inhibidor de una subunidad catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa, *p. ej*., fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-subunidad alfa de quinasa catalítica (PIK3CA, CLAPO, CLOVE, CWS5, MCAP, MCM, MCMTC, PI3K, PI3K-alfa, p110-alfa; ident. de gen del NCBI: 5290); subunidad beta catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PIK3CB, P110BETA, PI3K, PI3KBETA, PIK3C1; ident. de gen del NCBI: 5291); subunidad gamma catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PIK3CG, PI3CG, PI3K, PI3K gamma, PIK3, p110 gamma, p120-PI3K; ident. del gen: 5494); y/o subunidad delta catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PIK3CD, APDS, IMD14, P110DELTA, PI3K, p110D, ident. del gen del NCBI: 5293). En algunas modalidades, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de pan-PI3K. Los ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, buparlisib (BKM120), BYL719

(alpelisib), CH5132799, copanlisib (BAY 80-6946), duvelisib, GDC-0032, GDC-0077, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, idelalisib (Zydelig®), INCB50465, IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, rigosertib, RP5090, RP6530, SRX3177, taselisib, TG100115, TGR-1202 (umbralisib), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, wortmanina, ZSTK474, y los compuestos descritos en WO2005113556 (ICOS), WO2013/052699 (Gilead Calistoga), WO2013116562 (Gilead Calistoga), WO2014100765 (Gilead Calistoga), WO2014100767 (Gilead Calistoga) y WO2014201409 (Gilead Sciences).

Inhibidores de tirosina quinasa del bazo (SYK)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un inhibidor de la tirosina quinasa asociada a bazo (SYK, p72-Syk, ident. del gen del NCBI: 6850). Los ejemplos de inhibidores de SYK incluyen 6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, BAY-61-3606, cerdulatinib (PRT-062607), entospletinib, fostamatinib (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, tamatinib (R406), gusacitinib (ASN-002), y los descritos en US8450321 (Gilead Connecticut) y US20150175616.

Agonistas del receptor tipo Toll (TLR)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un agonista de un receptor tipo toll (TLR), *p. ej.*, un agonista de TLR1 (ident. del gen del NCBI: 7096), TLR2 (ident. del gen del NCBI: 7097), TLR3 (ident. del gen del NCBI: 7098), TLR4 (ident. del gen del NCBI: 7099),

TLR5 (ident. del gen del NCBI: 7100), TLR6 (ident. del gen del NCBI: 10333), TLR7 (ident. del gen del NCBI: 51284), TLR8 (ident. del gen del NCBI: 51311), TLR9 (ident. del gen del NCBI: 54106), y/o TLR10 (ident. del gen NCBI: 81793). Los agonistas de TLR7 ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen DS-0509, GS-9620 (vesatolimod), análogos de vesatolimod, LHC-165, TMX-101 (imiquimod), GSK-2245035, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, BDB-001, DSP-0509, y los compuestos descritos en US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), y US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014056953 (Janssen), WO2014076221 (Janssen), WO2014128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), y US20130251673 (Novira Therapeutics). Un agonista de TLR7/TLR8 que puede coadministrarse es NKTR-262. Los agonistas de TLR8 ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, y los compuestos descritos en US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array

Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), y US20130251673 (Novira Therapeutics). Los agonistas de TLR9 ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen AST-008, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, litenimod, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, leftolimod (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10 y PUL-042. Los ejemplos del agonista de TLR3 incluyen rintatolimod, poli-ICLC, RIBOXXON®, Apoxxim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 y ND-1.1.

Inhibidores de tirosina-quinasa (TKI)

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un inhibidor de tirosina quinasa (TKI). Los TKI pueden dirigirse a receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y a receptores para el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). Los ejemplos de TKI incluyen, sin limitación, afatinib, ARQ-087 (derazantinib), asp5878, AZD3759, AZD4547, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dacomitinib, dasatinib, dovitinib, E-6201, erdafitinib, erlotinib, gefitinib, gilteritinib (ASP-2215), FP-1039, HM61713, icotinib, imatinib, KX2-391 (Src), lapatinib, lestaurtinib, lenvatinib, midostaurina, nintedanib, ODM-203, osimertinib (AZD-9291), ponatinib, poziotinib, quizartinib, radotinib, rociletinib, sulfatinib (HMPL-012), sunitinib, famitinib L-malato,

(MAC-4), tivoanib, TH-4000 y MEDI-575 (anticuerpo anti-PDGFR). Los agentes que dirigen EGFR ilustrativos incluyen neratinib, tucatinib (ONT-380), tesevatinib, mobocertinib (TAK-788), DZD-9008, varlitinib, abivertinib (ACEA-0010), EGF816 (nazartinib), olmutinib (BI-1482694), osimertinib (AZD-9291), AMG-596 (EGFRvIII/CD3), lifirafenib (BGB-283), vectibix, lazertinib (LECLAZA®), y compuestos descritos en Booth, et al., Cancer Biol Ther. 2018 Feb 1;19(2):132-137. Los anticuerpos dirigidos a EGFR incluyen, sin limitación, modotuximab, cetuximab sarotalocan (RM-1929), seribantumab, necitumumab, depatuxizumab mafodotina (ABT-414), tomuzotuximab, depatuxizumab (ABT-806) y cetuximab.

Agentes quimioterapéuticos

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un agente quimioterapéutico o agente antineoplásico.

Como se usa en la presente descripción, el término ‘‘agente quimioterapéutico’’ o ‘‘quimioterapéutico’’ (o ‘‘quimioterapia’’ en el caso de tratamiento con un agente quimioterapéutico) significa abarcar cualquier compuesto químico no proteico (*p. ej.*, no peptídico) útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®); alquilsulfonatos, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodepa, carbocuona, meturedepa y uredepa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimemilolomelamina; acetogeninas, *p. ej.*, bullatacina y bullatacinona; una camptotecina, que incluye topotecán de análogo sintético; briostatina, callistatina; CC-1065, que incluye sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y

bizelesina; criptoficinas, particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8;dolastatina; duocarmicina, que incluye los análogos sintéticos KW-2189 y CBI-TMI; eleuterobina; 5-azacitidina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucil, clornafazina, ciclofosfamida, glufosfamida, evofosfamida, bendamustina, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida y mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, foremustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos enodiinos (*p. ej.*, caliqueamicina, especialmente, caliqueamicina gamma II y caliqueamicina phiI1), dinemicina que incluye dinemicina A, bifosfonatos tales como clodronato, una esperamicina, cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos enediinos de cromoproteína relacionados, aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carrninomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorrubicina (que incluye morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y deoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina y zorrubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como demopterina, metotrexato, pteropterina y trimetrexato; análogos de purina tales como cladribina, pentostatina, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina y tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina,

carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina y floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano y testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano y trilostano; reforzadores de ácido fólico tales como ácido frolínico; agentes radioterapéuticos tales como radio-223; tricotecenos, especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina; taxoides tales como paclitaxel (TAXOL®), abraxano, docetaxel (TAXOTERE®), cabazitaxel, BIND-014, tesetaxel; sabizabulina (Veru-111); análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino, nanoplatino NC-6004; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; hestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformtina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; leucovorina; lonidamina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; fluoropirimidina; ácido folínico; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; polisacárido-K (PSK); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; trabectedina, triazicuona; 2,2',2''-triclorotriemetilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinosida (“Ara-C”); ciclofosfamida; tiotepa; clorambucilo; gemcitabina (GEMZAR®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitroxantrona; vancristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeoloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DFMO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; NUC-1031; FOLFOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo, oxaliplatino); FOLFIRI (ácido

folínico, 5-fluorouracilo, irinotecán); FOLFOXIRI (ácido folínico, 5-fluorouracilo, oxaliplatino, irinotecán), FOLFIRINOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo, irinotecán, oxaliplatino) y sales, ácidos farmacéuticamente aceptables o derivados de cualquiera de los anteriores. Tales agentes pueden conjugarse sobre un anticuerpo o cualquier agente dirigido descrito en la presente para crear un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) o conjugado de fármacos dirigidos.

Agentes antihormonales

También en la definición de "agente quimioterapéutico" se incluyen los agentes antihormonales tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM, por sus siglas en inglés), inhibidores de la enzima aromatasa, antiandrógenos y sales, ácidos farmacéuticamente aceptables o derivados de cualquiera de los anteriores que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en los tumores.

Los ejemplos de antiestrógenos y SERM incluyen tamoxifeno (que incluye NOLVADEXTM), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno (FARESTON®).

Los inhibidores de la enzima aromatasa regulan la producción de estrógenos en las glándulas adrenales. Los ejemplos incluyen 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol (MEGACE®), exemestano, formestano, fadrozol, vorozol (RIVISOR®), letrozol (FEMARA®) y anastrozol (ARIMIDEX®).

Los ejemplos de antiandrógenos incluyen apalutamida, abiraterona, enzalutamida, flutamida, galeterona, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, goserelina, ODM-201, APC-100, ODM-204, enobosarm (GTX-024), darolutamida e IONIS-AR-2.5Rx (antisentido).

Un antagonista del receptor de progesterona ilustrativo incluye onapristona. Los agentes dirigidos de progesterona adicionales incluyen TRI-CYCLEN LO (noretindrona + etinil estradiol), etinilestradiol normativo (Tri-Cyclen) y levonorgestel.

Agentes antiangiogénicos

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un agente antiangiogénico. Los agentes antiangiogénicos que pueden coadministrarse incluyen ácido retinoide y derivados de este, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, regorafenib, necuparanib, suramin, escualamina, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1, inhibidor tisular de metaloproteinasa-2, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor del activador del plasminógeno-2, inhibidor derivado de cartílago, paclitaxel (nab-paclitaxel), factor 4 plaquetario, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatada (preparados de las caparazones de cangrejo de las nieves), complejo de péptidoglicanos polisacáridos sulfatados (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz que incluyen análogos de prolina tales como ácido l-azetidina-2-carboxílico (LACA, por sus siglas en inglés), cishidroxiprolina, d,l-3,4-deshidroprolina, tiaprolina, α,α'-dipiridilo, beta-aminopropionitrilo fumarato, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3 h)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulina-suero, inhibidor de metaloproteinasa-3 de pollo (ChIMP-3), quimostatina, beta-ciclodextrina tetradecasulfato, eponemicina, fumagilina, tiomalato de sodio de oro, d-penicilamina, beta-1-anticolagenasa en suero, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, ácido n-2-carboxifenil-4-cloroantronílico disódico o “CCA”, talidomida, esteroide angiostático, carboxi aminoimidazol, inhibidores de

metaloproteinasa tal como BB-94, inhibidores de S100A9 tal como tasquinimod. Otros agentes antiangiogénesis incluyen anticuerpos, preferentemente, anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: beta-FGF, alfa-FGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF, y Ang-1/Ang-2. Los ejemplos de anticuerpos anti-VEGFA que pueden coadministrarse incluyen bevacizumab, vucacizumab, faricimab, dilpacimab (ABT-165; DLL4/VEGF), o navicixizumab (OMP-305B83; DLL4/VEGF).

Agentes antifibróticos

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un agente antifibrótico. Los agentes antifibróticos que pueden coadministrarse incluyen los compuestos tales como beta-aminoproprionitrilo (BAPN, por sus siglas en inglés), así como los compuestos descritos en US4965288 relacionada con inhibidores de lisil oxidasa y sus usos en el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas con el depósito anormal de colágeno y US4997854 relacionada con compuestos que inhiben la LOX para el tratamiento de varios estados fibróticos patológicos, que se incorporan en la presente descripción como referencia. Los inhibidores ilustrativos adicionales se describen en US4943593 relacionada con compuestos tales como 2-isobutil-3-fluoro-, cloro-, o bromo-alilamina, US5021456, US5059714, US5120764, US5182297, US5252608 relacionadas con 2-(1-naftiloximemil)-3-fluoroalilamina, y US 20040248871, que se incorporan en la presente descripción como referencia.

Los agentes antifibróticos ilustrativos también incluyen las aminas primarias que reaccionan con el grupo carbonilo del sitio activo de las lisil oxidasas y, con mayor particularidad, los que producen, después de unirse con el carbonilo, un producto

estabilizado por resonancia, tal como las siguientes aminas primarias: emilenamamina, hidrazina, fenilhidrazina y sus derivados; semicarbazida y derivados de urea; aminonitrilos tales como BAPN o 2-nitroetilamina; haloaminas insaturadas o saturadas tales como 2-bromo-etilamina, 2-cloroetilamina, 2-trifluoroetilamina, 3-bromopropilamina y p-halobencilaminas; y selenohomocisteína lactona.

Otros agentes antifibróticos son agentes quelantes de cobre que penetran o no penetran las células. Los compuestos ilustrativos incluyen inhibidores indirectos que bloquean los derivados de aldehído que se originan de la desaminación oxidativa de los residuos de lisil e hidroxilisil por las lisil oxidasas. Los ejemplos incluyen las tiolaminas, particularmente D-penicilamina, y sus análogos tales como 2-amino-5-mercapto-5-ácido metilhexanoico, D-2-amino-3-metil-3-((2-acetamidoetil)ditio)ácido butanoico, p-2-amino-3-metil-3-((2-aminoetil)ditio)ácido butanoico, sodio-4-((p-1-dimetil-2-amino-2-carboxietil)ditio)butano sulfurato, 2-acetamidoetil-2-acetamidoetanotiol sulfanato y sodio-4-mercaptobutanosulfinato trihidrato.

Agentes antiinflamatorios

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios ilustrativos incluyen, sin limitarse a, inhibidores de una o más arginasa (ARG1 (ident. del gen del NCBI: 383), ARG2 (ident. del gen del NCBI: 384)), anhidrasa carbónica (CA1 (ident. de NCBI: 759), CA2 (ident. de NCBI: 760), CA3 (ident. del gen del NCBI: 761), CA4 (ident. del gen del NCBI: 762), CA5A (ident. del gen del NCBI: 763), CA5B (ident. del gen del NCBI: 11238), CA6 (ident. del gen del NCBI: 765), CA7 (ident. del gen del NCBI: 766), CA8 (ident. del gen del NCBI: 767), CA9 (ident. del gen del NCBI: 768), CA10 (ident. del gen del NCBI: 56934), CA11

(ident. del gen del NCBI: 770), CA12 (ident. del gen del NCBI: 771), CA13 (ident. del gen del NCBI: 377677), CA14 (ident. del gen del NCBI: 23632)), prostaglandina-endoperóxido sintasa 1 (PTGS1 COX-1; ident. de gen del NCBI: 5742)), prostaglandina-endoperóxido sintasa 2 (PTGS2, COX-2; ident. de gen del NCBI: 5743) fosfolipasa A2 secretada, prostaglandina E sintasa (PTGES, PGE; ident. del gen: 9536) araquidonato 5-lipoxigenasa (ALOX5, 5-LOX; ident. de gen del NCBI: 240), epóxido hidrolasa soluble 2 (EPHX2, SEH; ident. de gen del NCBI: 2053) y/o proteína quinasa quinasa quinasa 8 activada por mitógenos (MAP3K8, TPL2; ident. de gen del NCBI: 1326). En algunas modalidades, el inhibidor es un inhibidor dual, *p. ej.*, un inhibidor dual de COX-2/COX-1, COX-2/SEH, COX-2/CA, COX-2/5-LOX.

Los ejemplos de inhibidores de prostaglandina-endoperóxido sintasa 1 (PTGS1, COX-1; ident. de gen del NCBI: 5742) que pueden coadministrarse incluyen mofezolac, GLY-230 y TRK-700.

Los ejemplos de inhibidores de prostaglandina-endoperóxido sintasa 2 (PTGS2, COX-2; ident. de gen del NCBI: 5743) que pueden coadministrarse incluyen diclofenaco, meloxicam, parecoxib, etoricoxib, AP-101, celecoxib, AXS-06, diclofenaco potásico, DRGT-46, AAT-076, meisuoshuli, lumiracoxib, meloxicam, valdecoxib, zaltoprofeno, nimesulida, anitrazafen, apricoxib, cimicoxib, deracoxib, flumizol, firocoxib, mavacoxib, NS-398, pamicogrel, parecoxib, robenacoxib, rofecoxib, rutecarpina, tilmacoxib y zaltoprofeno. Los ejemplos de inhibidores duales de COX1/COX2 que pueden coadministrarse incluyen HP-5000, lornoxicam, ketorolaco trometamina, bromfenac sódico, ATB-346, HP-5000. Los ejemplos de inhibidores duales de COX-2/anhidrasa carbónica (CA) que pueden coadministrarse incluyen polmacoxib e imrecoxib.

Los ejemplos de inhibidores de fosfolipasa A2 secretada, prostaglandina E sintasa (PTGES, PGE; ident. del gen: 9536) que pueden coadministrarse incluyen LY3023703, GRC 27864, y los compuestos descritos en WO2015158204, WO2013024898, WO2006063466, WO2007059610, WO2007124589, WO2010100249, WO2010034796, WO2010034797, WO2012022793, WO2012076673, WO2012076672, WO2010034798, WO2010034799, WO2012022792, WO2009103778, WO2011048004, WO2012087771, WO2012161965, WO2013118071, WO2013072825, WO2014167444, WO2009138376, WO2011023812, WO2012110860, WO2013153535, WO2009130242, WO2009146696, WO2013186692, WO2015059618, WO2016069376, WO2016069374, WO2009117985, WO2009064250, WO2009064251, WO2009082347, WO2009117987 y WO2008071173. Se ha descubierto además que la metformina reprime el eje COX2/PGE2/STAT3 y puede coadministrarse. *Ver*, *p. ej.*, Tong, *et al.Cancer Lett*. (2017) 389:23-32; y Liu, *et al. Oncotarget*. (2016) 7(19):28235-46.

Los ejemplos de inhibidores de anhidrasa carbónica (*p. ej.,* uno o más de CA1 (ident. del gen del NCBI: 759), CA2 (ident. de NCBI: 760), CA3 (ident. del gen del NCBI: 761), CA4 (ident. del gen del NCBI: 762), CA5A (ident. del gen del NCBI: 763), CA5B (ident. del gen del NCBI: 11238), CA6 (ident. del gen del NCBI: 765), CA7 (ident. del gen del NCBI: 766), CA8 (ident. del gen del NCBI: 767), CA9 (ident. del gen del NCBI: 768), CA10 (ident. del gen del NCBI: 56934), CA11 (ident. del gen del NCBI: 770), CA12 (ident. del gen del NCBI: 771), CA13 (ident. del gen del NCBI: 377677), CA14 (ident. del gen del NCBI: 23632)) que pueden coadministrarse incluyen acetazolamida, metazolamida, dorzolamida, zonisamida, brinzolamida y diclorfenamida. Un inhibidor dual de COX-2/CA1/CA2 que puede coadministrarse incluye CG100649.

Los ejemplos de inhibidores de araquidonato 5-lipoxigenasa (ALOX5, 5-LOX; ident. de gen del NCBI: 240) que pueden coadministrarse incluyen meclofenamato sódico, zileuton.

Los ejemplos de inhibidores de epóxido hidrolasa soluble 2 (EPHX2, SEH; ident. de gen del NCBI: 2053) que pueden coadministrarse incluyen los compuestos descritos en WO2015148954. Los inhibidores duales de COX-2/SEH que pueden coadministrarse incluyen los compuestos descritos en WO2012082647. Los inhibidores duales de SEH y amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH; ident. de gen del NCBI: 2166) que pueden coadministrarse incluyen los compuestos descritos en WO2017160861.

Los ejemplos de inhibidores de la proteína quinasa quinasa quinasa 8 activada por mitógenos (MAP3K8, locus de progresión tumoral 2, TPL2; ident. de gen del NCBI: 1326) que pueden coadministrarse incluyen GS-4875, GS-5290, BHM-078 y los descritos en WO2006124944, WO2006124692, WO2014064215, WO2018005435, Teli, *et al., J Enzyme Inhib Med Chem*. (2012) 27(4):558-70; Gangwall, *et al., Curr Top Med Chem.* (2013) 13(9):1015-35; Wu, *et al., Bioorg Med Chem Lett.* (2009) 19(13):3485-8; Kaila, *et al. Bioorg Med Chem.* (2007) 15(19):6425-42; y Hu, *et al., Bioorg Med Chem Lett*. (2011) 21(16):4758-61.

Agentes de oxigenación tumoral

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un agente que promueve o aumenta la oxigenación o reoxigenación del tumor, o previene o reduce la hipoxia del tumor. Los agentes ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen, *p. ej.*, inhibidores del factor-1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1α), tales como PT-2977, PT-2385; inhibidores de VEGF, tales como

bevasizumab, IMC-3C5, GNR-011, tanibirumab, LYN-00101, ABT-165; y/o una proteína portadora de oxígeno (*p. ej.,* un hemo-óxido nítrico y/o proteína de unión al oxígeno (HNOX, por sus siglas en inglés)), tal como las proteínas OMX-302 y HNOX descritas en WO2007137767, WO2007139791, WO2014107171 y WO2016149562.

Agentes inmunoterapéuticos

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con un agente inmunoterapéutico. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un anticuerpo. Los agentes inmunoterapéuticos ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen abagovomab, AB308, ABP-980, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, atezolizumab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatuzumab, blinatumomab, brentuximab, camidanlumab, cantuzumab, catumaxomab, CC49, cetuximab, citatuzumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, dacetuzumab, dalotuzumab, daratumumab, detumomab, dinutuximab, domvanalimab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, ecromeximab, elotuzumab, emibetuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flanvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 y MDX-101), iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, mogamulizumab, moxetumomab, naptumomab, narnatumab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomab, OBI-833, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, pasudotox, patritumab, pemtumomab,

pertuzumab, pintumomab, pritumumab, racotumomab, radretumab, ramucirumab (Cyramza®), rilotumumab, rituximab, robatumumab, samalizumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, solitomab, simtuzumab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ubilituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab, zimberelimab y 3F8. El rituximab puede usarse para tratar cánceres de células B indolentes, que incluyen linfoma de zona marginal, WM, CLL y linfoma linfocítico pequeño. Una combinación de rituximab y agentes quimioterapéuticos es especialmente efectiva.

Los anticuerpos terapéuticos ilustrativos pueden etiquetarse o combinarse además con una partícula de radioisótopo tal como indio-111, itrio-90 (90Y-clivatuzumab) o yodo-131.

En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC). Los ADC ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen, sin limitarse a, anticuerpos conjugados con fármacos, fragmentos de estos, o miméticos de anticuerpos dirigidos a las proteínas o antígenos enumerados anteriormente y en la presente descripción. Los ADC ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen gemtuzumab, brentuximab, belantamab (*p. ej.*, belantamab mafodotin), camidanlumab (*p. ej.*, camidanlumab tesirina), trastuzumab (*p. ej.*, trastuzumab deruxtecan; trasuzumab emtansina), inotuzumab, glembatumumab, anetumab, mirvetuximab (*p. ej.*, mirvetuximab soravtansina), depatuxizumab, vadastuximab, labetuzumab, ladiratuzumab (*p. ej.*, ladiratuzumab vedotin), loncastuximab (*p. ej.*, loncastuximab tesirina), sacituzumab (*p. ej.*, sacituzumab govitecán), datopotamab (*p. ej.*, datopotamab deruxtecán; DS-1062; Dato-DXd), patritumab (*p. ej.*, patritumab deruxtecán), lifastuzumab, indusatumab, polatuzumab (*p. ej.*, polatuzumab vedotin), pinatuzumab, coltuximab, upifitamab (*p. ej.*, upifitamab

rilsodotin), indatuximab, milatuzumab, rovalpituzumab (*p. ej.*, rovalpituzumab tesirina), enfortumab (*p. ej.*, enfortumab vedotin), tisotumab (*p. ej.*, tisotumab vedotin), tusamitamab (*p. ej.*, tusamitamab ravtansina), disitamab (*p. ej.*, disitamab vedotin), telisotuzumab vedotin (ABBV-399), AGS-16C3F, ASG-22ME, AGS67E, AMG172, AMG575, BAY1129980, BAY1187982, BAY94-9343, GSK2857916, Humax-TF-ADC, IMGN289, IMGN151, IMGN529, IMGN632, IMGN853, IMGC936, LOP628, PCA062, MDX-1203 (BMS936561), MEDI-547, PF-06263507, PF-06647020, PF-06647263, PF-06664178, RG7450, RG7458, RG7598, SAR566658, SGN-CD19A, SGN-CD33A, SGN-CD70A, SGN-LIV1A, SYD985, DS-7300, XMT-1660, IMMU-130 y IMMU-140. Los ADC que pueden coadministrarse se describen, *p. ej.*, en Lambert, *et al.*, *Adv Ther* (2017) 34:1015–1035 y en de Goeij, *Current Opinion in Immunology* (2016) 40:14–23.

Los agentes terapéuticos ilustrativos (*p. ej.*, agentes anticancerosos o antineoplásicos) que pueden conjugarse con los anticuerpos conjugados con fármacos, fragmentos de estos, o miméticos de anticuerpos incluyen, sin limitarse a, monometil auristatina E (MMAE), monometil auristatina F (MMAF), una caliqueamicina, ansamitocina, maitansina o un análogo de estas (*p. ej.*, mertansina/emtansina (DM1), ravtansina/soravtansina (DM4)), una antraciclina (*p. ej.*, doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina, idarrubicina), agente reticulante de ADN de pirrolobenzodiazepina (PBD, por sus siglas en inglés) SC-DR002 (D6.5), duocarmicina, inhibidores de microtúbulos (MTI) (*p. ej.*, un taxano, un alcaloide vinca, una epotilona), una pirrolobenzodiazepina (PBD) o dímero de esta, una duocarmicina (A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065), y otros agentes anticancerosos o antineoplásicos descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, el agente terapéutico conjugado con el anticuerpo conjugado con fármacos es un inhibidor de topoisomerasa I (*p. ej.*, un análogo de camptotecina,

tal como irinotecán o su metabolito activo SN38). En algunas modalidades, los agentes terapéuticos (*p. ej.*, los agentes anticancerosos o antineoplásicos) que pueden conjugarse con los anticuerpos conjugados con fármacos, fragmentos de estos, o miméticos de anticuerpos incluyen un inhibidor de punto de regulación inmunitario. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de regulación inmunitario conjugado es un inhibidor de molécula pequeña conjugado de CD274 (PDL1, PD-L1), muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1) o CTLA4. En algunas modalidades, el inhibidor de molécula pequeña conjugado de CD274 o PDCD1 se selecciona del grupo que consiste en GS-4224, GS-4416, INCB086550 y MAX10181. En algunas modalidades, el inhibidor de molécula pequeña conjugado de CTLA4 comprende BPI-002.

En algunas modalidades, los ADC que pueden coadministrarse incluyen un transductor de señal de calcio asociado a tumor dirigido a un anticuerpo 2 (TROP-2; TACSTD2; EGP-1; ident. de gen del NCBI: 4070). Los anticuerpos anti-TROP-2 ilustrativos incluyen, sin limitación, TROP2-XPAT (Amunix), BAT-8003 (Bio-Thera Solutions), TROP-2-IR700 (Chiome Bioscience), datopotamab deruxtecan (Daiichi Sankyo, AstraZeneca), GQ-1003 (Genequantum Healthcare, Samsung BioLogics), DAC-002 (Hangzhou DAC Biotech, Shanghai Junshi Biosciences), sacituzumab govitecan (Gilead Sciences), E1-3s (Immunomedics/Gilead, IBC Pharmaceuticals), TROP2-TRACTr (Janux Therapeutics), LIV-2008 (LivTech/Chiome, Yakult Honsha, Shanghai Henlius BioTech), LIV-2008b (LivTech/Chiome), anti-TROP-2a (Oncoxx), anti-TROP-2b (Oncoxx), OXG-64 (Oncoxx), OXS-55 (Oncoxx), conjugado de anticuerpos anti-Trop2-SN38 humanizados (Shanghai Escugen Biotechnology, TOT Biopharma), conjugado de anticuerpo-CLB-SN-38 anti-Trop2 (Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical), SKB-264 (Sichuan Kelun

Pharmaceutical/Klus Pharma), TROP2-Ab8 (Abmart), Trop2-IgG (Nanjing Medical University (NMU)), 90Y-DTPA-AF650 (Peking University First Hospital), hRS7-CM (SynAffix), 89Zr-DFO-AF650 (University of Wisconsin-Madison), anticuerpo anti-Trop2 (Mediterranea Theranostic, LegoChem Biosciences), KD-065 (Nanjing KAEDI Biotech) y los descritos en WO2020016662 (Abmart), WO2020249063 (Bio-Thera Solutions), US20190048095 (Bio-Thera Solutions), WO2013077458 (LivTech/Chiome), EP20110783675 (Chiome), WO2015098099 (Daiichi Sankyo), WO2017002776 (Daiichi Sankyo), WO2020130125 (Daiichi Sankyo), WO2020240467 (Daiichi Sankyo), US2021093730 (Daiichi Sankyo), US9850312 (Daiichi Sankyo), CN112321715 (Biosion), US2006193865 (Immunomedics/Gilead), WO2011068845 (Immunomedics/Gilead), US2016296633 (Immunomedics/Gilead), US2017021017 (Immunomedics/Gilead), US2017209594 (Immunomedics/Gilead), US2017274093 (Immunomedics/Gilead), US2018110772 (Immunomedics/Gilead), US2018185351 (Immunomedics/Gilead), US2018271992 (Immunomedics/Gilead), WO2018217227 (Immunomedics/Gilead), US2019248917 (Immunomedics/Gilead), CN111534585 (Immunomedics/Gilead), US2021093730 (Immunomedics/Gilead), US2021069343 (Immunomedics/Gilead), US8435539 (Immunomedics/Gilead), US8435529 (Immunomedics/Gilead), US9492566 (Immunomedics/Gilead), WO2003074566 (Gilead), WO2020257648 (Gilead), US2013039861 (Gilead), WO2014163684 (Gilead), US9427464 (LivTech/Chiome), US10501555 (Abruzzo Theranostic/Oncoxx), WO2018036428 (Sichuan Kelun Pharma), WO2013068946 (Pfizer), WO2007095749 (Roche) y WO2020094670 (SynAffix). En algunas modalidades, el anticuerpo anti-Trop-2 se selecciona de hRS7, Trop-2-XPAT y BAT-8003. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-Trop-2 es hRS7. En algunas

modalidades, hRS7 es como se describe en las patentes de los EE. UU. núms. 7.238.785; 7.517.964 y 8.084.583, que se incorporan en la presente descripción como referencia. En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco comprende un anticuerpo anti-Trop-2 y un agente anticanceroso unidos por un enlazador. En algunas modalidades, el enlazador incluye los enlazadores descritos en USPN 7.999.083. En algunas modalidades, el enlazador es CL2A. En algunas modalidades, la entidad de fármaco de conjugado anticuerpo-fármaco es un agente quimioterapéutico. En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico se selecciona de doxoruicina (DOX), epirubicina, morfolinodoxorrubicina (morfolino-DOX), cianomorfolino-doxorrubicina (cianomorfolino-DOX), 2-pirrolino-doxorrubicina (2-PDOX), CPT, 10-hidroxi camptotecina, SN-38, topotecán, lurtotecán, 9-aminocamptotecina, 9-nitrocamptotecina, taxanos, geldanamicina, ansamicinas y epotilonas. En algunas modalidades, la entidad quimioterapéutica es SN-38. En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con sacituzumab govitecan.

En algunas modalidades, los ADC que pueden coadministrarse incluyen un anticuerpo dirigido a la molécula de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario 1 (CEACAM1; CD66a; ident. de gen del NCBI: 634). En algunas modalidades, el anticuerpo CEACAM1 es hMN-14 (p. ej., como se describe en WO1996011013). En algunas modalidades, el CEACAM1-ADC es como se describe en WO2010093395 (anti-CEACAM-1-CL2A-SN38). En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con el CEACAM1-ADC IMMU-130.

En algunas modalidades, los ADC que se pueden coadministrar incluyen un anticuerpo dirigido al receptor de superficie celular MHC de clase II codificado por

el complejo antígeno leucocitario humano (HLA-DR). En algunas modalidades, el anticuerpo de HLA-DR es hL243 (p. ej., como se describe en WO2006094192). En algunas modalidades, el HLA-DR-ADC es como se describe en WO2010093395 (anti-HLA-DR-CL2A-SN38). En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con el HLA-DR-ADC IMMU-140.

Terapia genética y terapia celular contra el cáncer

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con una terapia génica y una terapia celular para el cáncer. Las terapias génicas y las terapias celulares para cáncer incluyen la inserción de un gen normal en las células cancerosas para reemplazar un gen mutado o alterado; modificación genética para silenciar un gen mutado; enfoques genéticos para destruir directamente las células cancerosas; que incluyen la infusión de células inmunitarias diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmune del paciente para potenciar la respuesta inmunitaria a las células cancerosas, o activar el propio sistema inmune del paciente (células T o células destructoras naturales) para destruir las células cancerosas, o encontrar y destruir las células cancerosas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar más aún la respuesta inmunitaria endógena contra el cáncer.

Terapias celulares

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con una o más terapias celulares. Las terapias celulares ilustrativas incluyen, sin limitación, la coadministración de uno o más de una

población de células destructoras naturales (NK), células NK-T, células T, células destructoras inducidas por citocinas (CIK), células de macrófagos (MAC), linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) y/o células dendríticas (DC). En algunas modalidades, la terapia celular implica una terapia con células T, *p. ej.*, coadministrar una población de células T de TCR alfa/beta, células T de TCR gamma/delta, células T reguladoras (Treg) y/o células T TRuC™. En algunas modalidades, la terapia celular implica una terapia con células NK, *p. ej.*, coadministrar células NK-92. Según sea adecuado, una terapia celular puede implicar la coadministración de células que son autólogas, singénicas o alogénicas al sujeto.

En algunas modalidades, la terapia celular implica coadministrar células que comprenden receptores de antígenos quiméricos (CAR). En tales terapias, una población de células efectoras inmunitarias se diseñó genéticamente para expresar un CAR, en donde el CAR comprende un dominio de unión al antígeno tumoral. En las terapias de células T, los receptores de células T (TCR) se diseñan genéticamente para dirigirse a péptidos derivados de tumores presentados en la superficie de células tumorales.

Con respecto a la estructura de un CAR, en algunas modalidades, el CAR comprende un dominio de unión al antígeno, un dominio transmembrana y un dominio intracelular de señalización. En algunas modalidades, el dominio intracelular comprende un dominio primario de señalización, un dominio coestimulador o tanto un dominio primario de señalización como un dominio coestimulador. En algunas modalidades, el dominio primario de señalización comprende un dominio funcional de señalización de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en CD3 zeta, CD3 gamma, CD3 delta, CD3 épsilon, FcR gamma común (FCERIG), FcR beta (Fc épsilon Rlb), CD79a, CD79b, Fc gamma RIIa, DAP10 y DAP12.

En algunas modalidades, el dominio coestimulador comprende un dominio funcional de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, un ligando que se une específicamente con CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD19, CD4, CD8 alfa, CD8 beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1A (ident. del gen de NCB: 909), CD1B (ident. del gen del NCBI: 910), CD1C (ident. del gen del NCBI: 911), CD1D (ident. del gen del NCBI: 912), CD1E (ident. de gen del NCBI: 913), ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2 (CD18, LFA-1), ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 y NKG2D.

En algunas modalidades, el dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana de una proteína seleccionada del grupo que consiste en la cadena alfa, beta o zeta del receptor de células T, CD28, CD3 épsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, ICOS (CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1A, CD1B, CD1C, CD1D, CD1E, ITGAE, CD103, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2 (LFA-1, CD18), ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (TÁCTIL), CEACAM1, CRTAM,

Ly9 (CD229), CD160 (NK1, NK28, BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D y NKG2C.

En algunas modalidades, el dominio de unión al antígeno de TCR o CAR o el agente inmunoterapéutico descrito en la presente (*p. ej.,* anticuerpo monoespecífico o multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este o mimético del anticuerpo) se une a un antígeno asociado al tumor (TAA). En algunas modalidades, el antígeno asociado al tumor se selecciona del grupo que consiste en: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (también denominado como subconjunto 1 de CD2, CRACC, SLAMF7, CD319 y 19A24); molécula 1 similar a lectina tipo C (CLL-1 o CLECLI); CD33; receptor del factor de crecimiento epidérmico, variante III (EGFRvIII); ganglиósido G2 (GD2); ganglиósido GD3 (αNeuSAc(2-8)αNeuSAc(2-3)βDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer); ganglиósido GM3 (αNeuSAc(2-3)βDGalp(1-4)βDGlcp(1-1)Cer); miembro 17 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF17, BCMA); antígeno Tn ((Tn Ag) o (GaINAcu-Ser/Thr)); antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA); receptor 1 huérfano similar al receptor tirosina quinasa (RORI); glicoproteína asociada al tumor 72 (TAG72); CD38; CD44v6; antígeno carcinoembrionario (CEA); molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); subunidad alfa-2 del receptor de interleucina-13 (IL-13Ra2 o CD213A2); mesotelina; receptor alfa de interleucina 11 (IL-11Ra); antígeno de células madre de próstata (PSCA, por sus siglas en inglés); proteasa serina 21 (Testisin o PRSS21); receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2); antígeno Lewis(Y); CD24; receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); antígeno embrionario específico de etapa-4 (SSEA-4); CD20; delta tipo 3 (DLL3); receptor alfa de folato; receptor de proteína tirosina quinasa, ERBB2 (Her2/neu); mucina 1, asociada

a la superficie celular (MUC1); receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); molécula de adhesión celular neural (NCAM, por sus siglas en inglés); prostasa; fosfatasa de ácido prostático (PAP, por sus siglas en inglés); factor de elongación 2 mutado (ELF2M, por sus siglas en inglés); efrina B2; proteína de activación de fibroblastos alfa (FAP, por sus siglas en inglés); receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (receptor de IGF-I), anhidrasa carbónica IX (CAIX); subunidad del proteasoma (prosoma, macropain), tipo beta, 9 (LMP2); glicoproteína 100 (gp100); proteína de fusión de oncogén que consiste en la región de agrupamiento del punto de ruptura (BCR, por sus siglas en inglés) y homólogo 1 del oncogén viral de leucemia murina Abelson (Abl) (bcr-abl); tirosinasa; receptor 2 de efrina tipo A (EphA2); fucosilo GM1; molécula de adhesión de sialil Lewis (sLe); transglutaminasa 5 (TGS5, por sus siglas en inglés); antígeno de alto peso molecular asociado al melanoma (HMWMAA, por sus siglas en inglés); ganglióside de o-acetil-GD2 (OAcGD2); receptor beta de folato; marcador endotelial tumoral 1 (TEM1/CD248); marcador endotelial tumoral 7-relacionado (TEM7R, por sus siglas en inglés); antígeno seis epitelial transmembrana de la próstata I (STEAP1, por sus siglas en inglés); claudina 6 (CLDN6); receptor de la hormona estimuladora de la tiroides (TSHR, por sus siglas en inglés); miembro D del grupo 5 clase C del receptor acoplado a la proteína G (GPRCSD, con sus siglas en inglés); marco de lectura abierto 61 de cromosoma X (CXORF61); CD97; CD179a; quinasa de linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés); ácido polisiálico; placenta específica 1 (PLAC1); porción de hexasacárido de glicoceramida globoH (GloboH); antígeno de diferenciación de la glándula mamaria (NY-BR-1); uroplaquina 2 (UPK2); receptor celular 1 de virus de la hepatitis A (HAVCR1); adrenoceptor beta 3 (ADRB3); panexina 3 (PANX3); receptor 20 acoplado a la proteína G (GPR20); complejo de antígeno linfocitario 6, locus K 9 (LY6K); receptor olfatorio 51E2 (ORS

IE2); proteína de marco de lectura alternativo del TCR gamma (TARP, por sus siglas en inglés); proteína de tumor de Wilms (WT1); antígeno de cáncer testicular 1 (NY-ESO-1); antígeno de cáncer testicular 2 (LAGE-la); antígeno asociado a melanoma 1 (MAGE-A1); gen 6 de variante de translocación de ETS, ubicado en el cromosoma 12p (ETV6-AML); proteína espermática 17 (SPA17); familia de antígeno X, miembro 1A (XAGE1); receptor de superficie celular de unión a la angiopoyetina 2 (Tie 2); antígeno de melanoma cáncer de testículo 1 (MADCT-1); antígeno de melanoma cáncer de testículo 2 (MAD-CT-2); antígeno 1 relacionado con Fos; proteína tumoral p53 (p53); p53 mutante; prosteína; survivina; telomerasa; antígeno tumoral de carcinoma de próstata 1 (PCTA-1 o galectina 8), antígeno de melanoma reconocido por células T 1 (MelanA o MARTI); mutante (Ras) de sarcoma de rata; transcriptasa inversa de telomerasa humana (hTERT); puntos de ruptura de la translocación del sarcoma; inhibidor de apoptosis de melanoma (ML-IAP); ERG (gen de fusión de ETS de proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2); N-acetilglucosaminil-transferasa V (NA17); proteína de caja pareada Pax-3 (PAX3); receptor de andrógeno; ciclina B1;homólogo derivado de neuroblastoma del oncogén de mielocitomatosis aviar viral v-myc (MYCN); miembro C de la familia de homólogos de Ras (RhoC); proteína relacionada con tirosinasa 2 (TRP-2); citocromo P450 1B1(CYP IBI); (BORIS o hermano del regulador de sitios impresos) similar a factor de unión a CCCTC (proteína con dedo de zinc), antígeno de carcinoma de células escamosas reconocido por células T 3 (SART3); proteína de caja pareada Pax-5 (PAX5); proteína de unión a la proacrosina sp32 (OY-TES I); proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK); una proteína de anclaje a quinasa 4 (AKAP-4); sarcoma sinovial, punto de ruptura X 2 (SSX2); receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE-I); ubicuo renal 1 (RUI); ubicuo renal 2 (RU2); legumain; virus del papiloma humano E6 (VPH E6); virus

del papiloma humano E7 (VPH E7); carboxil esterasa intestinal; proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; receptor 1 similar a la inmunoglobulina asociado a leucocitos (LAIRI); fragmento Fc del receptor de IgA (FCAR o CD89); miembro 2 de la subfamilia A de receptores similares a la inmunoglobulina leucocitaria (LILRA2); miembro f de la familia similar a la molécula CD300 (CD300LF); miembro A de la familia 12 de dominio de lectina tipo C (CLEC12A); antígeno 2 de células estromales de médula ósea (BST2); módulo similar al EGF que contiene el receptor de la hormona similar a la mucina tipo 2 (EMR2); antígeno linfocitario 75 (LY75); glipicano-3 (GPC3); receptor Fc tipo 5 (FCRL5); y polipéptido similar a inmunoglobulina lambda 1 (IGLL1). En algunas modalidades, la diana es un epítopo del antígeno asociado al tumor presentado en un MHC.

En algunas modalidades, el antígeno tumoral se selecciona de CD150, 5T4, ActRIIA, B7, miembro 17 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF17, BCMA), CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, fibronectina ED-B, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHa2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, HER1-HER2 en combinación, HER2-HER3 en combinación, HERV-K, glicoproteína gp120 de envoltura del VIH-1, glicoproteína gp41 de envoltura del VIH-1, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1 R, IL-11Ralpha, IL-13R-alfa2, IL-2, IL-22R-alfa, IL-6, IL-6R, Ia, Ii, L1-CAM, molécula de adhesión celular L1, Lewis Y, LI-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, ligandos NKG2C, ligandos NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-I, un receptor

acoplado a la proteína G, alfafetoproteína (AFP), un factor de angiogénesis, una molécula exógena de unión al cognado (ExoCBM), producto oncogénico, receptor antifolato, c-Met, antígeno carcinoembrionario (CEA), ciclina (D 1), efrina B2, antígeno tumoral epitelial, receptor de estrógenos, receptor de acetilcolina fetal e, proteína de unión al folato, gp100, antígeno de superficie de la hepatitis B, cadena kappa, cadena ligera kappa, kdr, cadena lambda, livina, antígeno asociado al melanoma, mesotelina, homólogo de ratón doble minuto 2 (MDM2), mucina 16 (MUC16), p53 mutado, ras mutado, antígenos de necrosis, antígeno oncofetal, ROR2, receptor de progesterona, antígeno específico de próstata, tEGFR, tenascina, P2-microgiobuiína, receptor Fc tipo 5 (FcRL5).

En algunas modalidades, el dominio de unión al antígeno se une a un epítopo de un antígeno diana o asociado al tumor (TAA) presentado en una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). En algunas modalidades, el TAA es un antígeno de cáncer de testículo. En algunas modalidades, el antígeno de cáncer testicular se selecciona del grupo que consiste en proteína de unión a la acrosina (ACRBP; CT23, OY-TES-1, SP32; ident. de gen del NCBI: 84519), fetoproteína alfa (AFP; AFPD, FETA, HPAFP; ident. de gen del NCBI: 174); proteína 4 de anclaje a la quinasa A (AKAP4; AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p82; ident. de gen del NCBI: 8852), dominio AAA de la familia ATPasa que contiene 2 (ATAD2; ANCCA, CT137, PRO2000; ident. de gen del NCBI: 29028), supercóntigo de cinetocoro 1 (KNL1; AF15Q14, CASC5, CT29, D40, MCPH4, PPP1R55, Spc7, hKNL-1, hSpc105; ident. de gen del NCBI: 57082), proteína centrosomal 55 (CEP55; C10orf3, CT111, MARCH, URCC6; ident. de gen del NCBI: 55165), antígeno de cáncer testicular 1A (CTAG1A; ESO1; CT6,1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1; ident. de gen del NCBI: 246100), antígeno de cáncer

testicular 1B (CTAG1B; CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1; ident. de gen del NCBI: 1485), antígeno de cáncer testicular 2 (CTAG2; CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B; ident. de gen del NCBI: 30848), similar al factor de unión a CCCTC (CTCFL; BORIS, CT27, CTCF-T, HMGB1L1, dJ579F20.2; ident. de gen del NCBI: 140690), catenina alfa 2 (CTNNA2; CAP-R, CAPR, CDCBM9, CT114, CTNR; ident. de gen del NCBI: 1496), antígeno de cáncer testicular 83 (CT83; CXorf61, KK-LC-1, KKLC1; ident. de gen del NCBI: 203413), ciclina A1 (CCNA1; CT146; ident. de gen del NCBI: 8900), helicasa de caja DEAD 43 (DDX43; CT13, HAGE; ident. de gen del NCBI: 55510), pluripotencia de desarrollo asociada 2 (DPPA2; CT100, ECAT15-2, PESCRG1; ident. de gen del NCBI: 151871), testículo fetal y adulto expresado 1 (FATE1; CT43, FATE; ident. de gen del NCBI: 89885), FMR1 vecino (FMR1NB; CT37, NY-SAR-35, NYSAR35; ident. de gen del NCBI: 158521), HORMA que contiene dominio 1 (HORMAD1; CT46, NOHMA; ident. de gen del NCBI: 84072), proteína 3 de unión al ARNm del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF2BP3; CT98, IMP-3, IMP3, KOC, KOC1, VICKZ3; ident. de gen del NCBI: 10643), proteína de cremallera de leucina 4 (LUZP4; CT-28, CT-8, CT28, HOM-TES-85; ident. de gen del NCBI: 51213), miembro K de la familia del antígeno de linfocito 6 (LY6K; CT97, HSJ001348, URLC10, ly-6K; ident. de gen del NCBI: 54742), silenciador de transposones espermatogénicos maelstrom (MAEL; CT128, SPATA35; ident. de gen del NCBI: 84944), miembro A1 de la familia MAGE (MAGEA1; CT1.1, MAGE1; ident. de gen del NCBI: 4100); miembro A3 de la familia MAGE (MAGEA3; CT1.3, HIP8, HYPD, MAGE3, MAGEA6; ident. de gen del NCBI: 4102); miembro A4 de la familia MAGE (MAGEA4; CT1.4, MAGE-41, MAGE-X2, MAGE4, MAGE4A, MAGE4B; ident. de gen del NCBI: 4103); miembro A11 de la familia MAGE (MAGEA11; CT1.11, MAGE-

11, MAGE11, MAGEA-11; ident. de gen del NCBI: 4110); miembro C1 de la familia MAGE (MAGEC1; CT7, CT7.1; ident. de gen del NCBI: 9947); miembro C2 de la familia MAGE (MAGEC2; CT10, HCA587, MAGEE1; ident. de gen del NCBI: 51438); miembro D1 de la familia MAGE (MAGED1; DLXIN-1, NRAGE; ident. de gen del NCBI: 9500); miembro D2 de la familia MAGE (MAGED2; 11B6, BARTS5, BCG-1, BCG1, HCA10, MAGE-D2; ident. de gen del NCBI: 10916), miembro 20B de la familia de quinesinas (KIF20B; CT90, KRMP1, MPHOSPH1, MPP-1, MPP1; ident. de gen del NCBI: 9585), componente NUF2 del complejo de cinetocoro NDC80 (NUF2; CDCA1, CT106, NUF2R; ident. de gen del NCBI: 83540), factor 2 de exportación nuclear de ARN (NXF2; CT39, TAPL-2, TCP11X2; ident. de gen del NCBI: 56001), represor que contiene el dominio PAS 1 (PASD1; CT63, CT64, OXTES1; ident. de gen del NCBI: 139135), quinasa de unión a PDZ (PBK; CT84, HEL164, Nori-3, SPK, TOPK; ident. de gen del NCBI: 55872), silenciamiento génico mediado por ARN similar a piwi 2 (PIWIL2; CT80, HILI, PIWIL1L, mili; ident. de gen del NCBI: 55124), antígeno expresado preferentemente en melanoma (PRAME; CT130, MAPE, OIP-4, OIP4; ident. de gen del NCBI: 23532), antígeno 9 asociado con esperma (SPAG9; CT89, HLC-6, HLC4, HLC6, JIP-4, JIP4, JLP, PHET, PIG6; ident. de gen del NCBI: 9043), (SPANXA1miembro A1 de la familia de la proteína de esperma asociada con el núcleo enlazado a X; CT11,1, CT11,3, NAP-X, SPAN-X, SPAN-Xa, SPAN-Xb, SPANX, SPANX-A; ident. de gen del NCBI: 30014), miembro A2 de la familia SPANX (SPANXA2; CT11,1, CT11,3, ESPANX, SPANX-A, SPANX-C, SPANXA, SPANXC; ident. de gen del NCBI: 728712), miembro C de la familia SPANX (SPANXC; CT11,3, CTp11, SPANX-C, SPANX-E, SPANXE; ident. de gen del NCBI: 64663), miembro D de la familia SPANX (SPANXD; CT11,3, CT11,4, SPANX-C, SPANX-D, SPANX-E, SPANXC, SPANXE, dJ171K16,1; ident.

de gen del NCBI: 64648), miembro 1 de la familia SSX (SSX1; CT5,1, SSRC; ident. de gen del NCBI: 6756), miembro 2 de la familia SSX (SSX2; CT5,2, CT5,2A, HD21, HOM-MEL-40, SSX; ident. de gen del NCBI: 6757), proteína 3 del complejo sinaptonémico (SYCP3; COR1, RPRGL4, SCP3, SPGF4; ident. de gen del NCBI: 50511), factor formador de puente intercelular 14 expresado de testículo (TEX14; CT113, SPGF23; ident. de gen del NCBI: 56155), miembro 3 de la familia Dp del factor de transcripción (TFDP3; CT30, DP4, HCA661; ident. de gen del NCBI: 51270), serina proteasa 50 (PRSS50; CT20, TSP50; ident. de gen del NCBI: 29122), proteína quinasa TTK (TTK; CT96, ESK, MPH1, MPS1, MPS1L1, PYT; ident. de gen del NCBI: 7272) y proteína con dedo de zinc 165 (ZNF165; CT53, LD65, ZSCAN7; ident. de gen del NCBI: 7718). Los receptores de células T (TCR) y los anticuerpos similares a TCR que se unen a un epítopo de un antígeno de testículo con cáncer presentado en una molécula de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) se conocen en la técnica y pueden usarse en los heterodímeros descritos en la presente descripción. Los antígenos del testículo con cáncer asociados con neoplasia se detallan brevemente, *p. ej.*, en Gibbs, *et al. Trends Cancer*, octubre 2018;4(10):701-712 y el sitio web de la base de datos CT en cta.lncc.br/index.php. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítopo de NY-ESO-1 presentados en un MHC se describen, *p. ej.*, en Stewart-Jones, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA.* 07 de abril de 2009;106(14):5784-8; WO2005113595, WO2006031221, WO2010106431, WO2016177339, WO2016210365, WO2017044661, WO2017076308, WO2017109496, WO2018132739, WO2019084538, WO2019162043, WO2020086158 y WO2020086647. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítopo de PRAME presentado en un MHC se describen, *p. ej.*, en

WO2011062634, WO2016142783, WO2016191246, WO2018172533, WO2018234319 y WO2019109821. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítopo de una variante de MAGE presentada en un MHC se describen, *p. ej.,* en WO2007032255, WO2012054825, WO2013039889, WO2013041865, WO2014118236, WO2016055785, WO2017174822, WO2017174823, WO2017174824, WO2017175006, WO2018097951, WO2018170338, WO2018225732 y WO2019204683. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítopo de alfa fetoproteína (AFP) presentada en un MHC se describen, *p. ej.*, en WO2015011450. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítopo de SSX2 presentado en un MHC se describen, *p. ej.*, en WO2020063488. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítopo de KK-LC-1 (CT83) presentado en un MHC se describen, *p. ej.*, en WO2017189254.

Los ejemplos de terapias celulares incluyen: algenpantucel-L, sipuleucel-T, (BPX-501) rivogenlecleucel de US9089520, WO2016100236, AU-105, ACTR-087, células destructoras naturales alogénicas activadas CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, células madre hematopoyéticas LFU-835, imilecleucel-T, baltaleucel-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, terapia con células madre de médula ósea tratada con FT-1050, células CD4CARNK-92, CryoStim, AlloStim, células huCART-meso transducidas lentivirales, células CART-22, células CAR T EGFRt/19-28z/4-1BBL, célula T 4H11-28z/fIL-12/EFGRt autóloga, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOc259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602 y CSG-005.

En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales coadministrados pueden clasificarse por su mecanismo de acción, p. ej., en los siguientes grupos:

- agentes dirigidos a adenosina deaminasa, tales como pentostatina o cladribina;
- agentes dirigidos a ATM, tal como AZD1390;
- agentes dirigidos a MET, tales como savolitinib, capmatinib, tepotinib, ABT-700, AG213, JNJ-38877618 (OMO-1), merestinib, HQP-8361, BMS-817378 o TAS-115;
- agentes dirigidos a proteína quinasa activada por mitógenos, tales como antroquinonol, binimetinib, cobimetinib, selumetinib, trametinib, uprosertib, mirdametinib (PD-0325901), pimasertib, refametinib, o compuestos descritos en WO2011008709, WO2013112741, WO2006124944, WO2006124692, WO2014064215, WO2018005435, Zhou, et al., Cancer Lett. 2017 Nov 1, 408:130-137, Teli, et al., J Enzyme Inhib Med Chem. (2012) 27(4):558-70; Gangwall, et al., Curr Top Med Chem. (2013) 13(9):1015-35; Wu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2009) 19(13):3485-8; Kaila, et al., Bioorg Med Chem. (2007) 15(19):6425-42, o Hu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2011) 21(16):4758-61;
- agentes dirigidos a timidina quinasa, tales como aglatimagene besadenovec (ProstAtak, PancAtak, GliAtak, GMCI o AdV-tk);
- agentes dirigidos a una vía de interleucina, tal como pegilodecakina (AM-0010) (IL10 pegilado), CA-4948 (inhibidor de IRAK4);

- agentes dirigidos a miembros de la familia del citocromo P450, tales como letrozol, anastrozol, aminoglutetimida, acetato de megestrol (MEGACE®), exemestano, formestano, fadrozol, vorozol (RIVISOR®), letrozol (FEMARA®) o anastrozol (ARIMIDEX®);
- agentes dirigidos a CD73, tal como un inhibidor de CD73 (p. ej., quemliclustat (AB680)) o un anticuerpo anti-CD73 (p. ej., oleclumab);
- agentes dirigidos a DKK3, tales como MTG-201;
- agentes dirigidos a EEF1A2, tales como plitidepsina;
- agentes dirigidos a EIF4A1, tal como rohinicib;
- agentes dirigidos a endoglina, tales como TRC105 (carotuximab);
- agentes dirigidos a exportina-1, tales como eltanexor;
- agentes dirigidos a la amida hidrolasa de ácidos grasos, tales como los compuestos descritos en WO2017160861;
- agentes dirigidos al miembro 1 de la familia de la proteína de choque térmico 90 beta, tal como anlotinib;
- agentes dirigidos a la lactotransferrina, tales como ruxotemitida (LTX-315);
- agentes dirigidos a la lisil oxidasa, tales como los compuestos descritos en US4965288, US4997854, US4943593, US5021456, US5059714, US5120764, US5182297, US5252608 o US20040248871;
- agentes dirigidos a miembros de la familia MAGE, tales como KITE-718, MAGE-A10C796T o MAGE-A10 TCR;
- agentes dirigidos a MDM2, tales como ALRN-6924, CMG-097, milademetano monotosilato monohidrato (DS-3032b) o AMG-232;
- agentes dirigidos a NLRP3, tales como ALRN-6924;

- agentes dirigidos a melan-A, tales como PBMC diseñadas genéticamente con TCR MART-1 F5;
- agentes dirigidos a mesotelina, tales como CSG-MESO o TC-210;
- agentes dirigidos a METAP2, tales como M8891 o APL-1202;
- agentes dirigidos a NLRP3, tales como BMS-986299;
- agentes dirigidos a oxoglutarato deshidrogenasa, tales como devimistat (CPI-613);
- agentes dirigidos al factor de crecimiento placentario, tales como aflibercept;
- agentes dirigidos a SLC10A3, tales como los compuestos descritos en WO2015148954, WO2012082647 o WO2017160861;
- agentes dirigidos al factor de crecimiento transformante alfa (TGFa), tales como los compuestos descritos en WO2019103203;
- agentes dirigidos a la proteína tumoral p53, tal como kevetrin (estimulador);
- agentes dirigidos al factor de crecimiento endotelial vascular A, tal como aflibercept;
- agentes dirigidos al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, tales como fruquintinib o MP0250;
- agentes dirigidos a VISTA, tales como CA-170 o HMBD-002;
- agentes dirigidos a WEE1, tales como adavosertib (AZD-1775);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a ABL1, tales como imatinib, rebastinib, asciminib o ponatinib (ICLUSIG®);
- antagonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de adenosina, tales como CPI-444, AZD-4635, preladenante, etrumadenante (AB928) o PBF-509;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a araquidonato 5-lipoxigenasa, tales como meclofenamato sódico o zileuton;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la serina/treonina quinasa ATR, tales como BAY-937, ceralasertib (AZD6738), AZD6783, VX-803 o VX-970 (berzosertib);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de tirosina quinasa AXL, tales como bemcentinib (BGB-324), SLC-0211 o gilteritinib (Axl/Flt3);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés), tales como (S)-6-amino-9-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-8(9 H)-ona, acalabrutinib (ACP-196), zanubrutinib (BGB-3111), CB988, poseltinib (HM71224), ibrutinib (Imbruvica), M-2951 (evobrutinib), tirabrutinib (ONO-4059), rilzabrutinib (PRN-1008), spebrutinib (CC-292), vecabrutinib, ARQ-531 (MK-1026), SHR-1459, DTRMWXHS-12 o TAS-5315;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de tirosina quinasa neurotrófico, tales como larotrectinib, entrectinib o selitrectinib (LOXO-195);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al protooncogén ROS 1, receptor tirosina quinasa, tal como entrectinib, repotrectinib (TPX-0005) o lorlatinib;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al protooncogén SRC, tirosina quinasa no receptora, tal como VAL-201, tirbanibulina (KX2-391), o maleato de ilginatinib (NS-018);

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a linfoma de células B 2, tales como navitoclax (ABT-263), venetoclax (ABT-199, RG-7601) o AT-101 (gosipol);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a proteína que contiene bromodominio, bromodominio y dominio externo (BET, por sus siglas en inglés), tales como ABBV-744, INCB-054329, INCB057643, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, NHWD-870, ODM-207, ZBC246, ZEN3694, CC-95775 (FT-1101), mivebresib, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610 o GS-5829
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a carbohidrato sulfotransferasa 15, tales como STNM-01;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a anhidrasa carbónica, tales como polmacoxib, acetazolamida o metazolamida;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a catenina beta 1, tales como CWP-291 o PRI-724;
- antagonistas de moléculas pequeñas dirigidos a un receptor de quimocina motivo C-C, tales como CCX-872, BMS-813160 (CCR2/CCR5) o MK-7690 (vicriviroc);
- antagonistas de moléculas pequeñas dirigidos a un receptor de quimiocina motivo C-X-C (*p. ej.,* CXCR4),
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a cereblón, tales como avadomida (CC-122), CC-92480, CC-90009 o iberdomida;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al punto de control quinasa 1, tal como SRA737;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a un componente del complemento, tal como Imprime PGG (Biothera Pharmaceuticals);
- inhibidor de moléculas pequeñas dirigido a un ligando de quimocina motivo C-X-C (p. ej., CXCL12), tal como pegol olaptesado (NOX-A12);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la familia del citocromo P450, tales como ODM-209, LAE-201, seviteronel (VT-464), CFG920, abiraterona o acetato de abiraterona;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a helicasa de caja DEAD 5, tales como supinoxina (RX-5902);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a DGK, p. ej., tal como se describe en WO2021130638;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína mitocondrial de unión al IAP diablo, tal como BI-891065;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a dihidrofolato reductasa, tales como pralatrexato o pemetrexed disódico;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína quinasa dependiente de ADN, tales como MSC2490484A (nedisertib), VX-984, AsiDNA (DT-01), LXS-196, o sotrastaurina;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a MARCKS, tales como BIO-11006;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a RIPK1, tales como GSK-3145094;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína quinasa que contiene hélice superenrollada asociada a Rho, tales como AT13148 o KD025;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la topoisomerasa del ADN, tales como irinotecán, firtecana pegol, o amrubicina;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de dopamina D2, tales como ONC-201;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la histona lisina metiltransferasa similar a DOT1, tal como pinometostat (EPZ-5676);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a EZH2, tales como tazemetostat, CPI-1205 o PF-06821497;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al ácido graso sintasa, tales como TVB-2640 (Sagimet Biosciences);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), tales como bemarituzumab (FPA144);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la quinasa de adhesión focal (FAK, PTK2), tales como VS-4718, defactinib o GSK2256098;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor 1 de folato, tales como pralatrexato;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a FOXM1, tales como tiostreptona;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la galectina 3, tales como belapectina (GR-MD-02);

- antagonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de glucocorticoides, tales como relacolirant (CORT-125134);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a glutaminasa incluyen, sin limitación, CB-839 (telaglenastat) o bis-2-(5-fenilacetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il) sulfuro de etilo (BPTES, por sus siglas en inglés);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a GNRHR, tales como elagolix, relugolix o degarelix;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a EPAS1, tales como belzutifan (PT-2977 (Merck & Co.));
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a isocitrato deshidrogenasa (NADP(+)), tales como limitación de ivosidenib (AG-120), vorasidenib (AG-881) (IDH1 y IDH2), IDH-305, o enasidenib (AG-221);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a lisina demetilasa 1A, tales como CC-90011;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a serina/treonina quinasa que interactúa con MAPK, tales como tomivosertib (eFT-508);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de notch, tales como AL-101 (BMS-906024);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la quinasa similar a polo 1 (PLK1), tales como volasertib u onvansertib;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP, por las siglas en inglés), tales como olaparib (MK7339), rucaparib, veliparib, talazoparib, ABT-767, pamiparib (BGB-290), fluazolepali (SHR-3162), niraparib (JNJ-64091742), stenoparib

(2X-121 (e-7499)), simmiparib, IMP-4297, SC-10914, IDX-1197, HWH-340, CEP 9722, CEP-8983, E7016, 3-aminobenzamida o CK-102;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína de policomb EED, tal como MAK683;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la O-aciltransferasa de puercoespín, tal como WNT-974;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la prostaglandina-endoperóxido sintasa, tales como HP-5000, lornoxicam, ketorolaco trometamina, bromfenaco sódico, otenaproxesul (ATB-346), mofezolac, GLY-230, TRK-700, diclofenaco, meloxicam, parecoxib, etoricoxib, celecoxib, AXS-06, diclofenaco potásico, celecoxib reformulado (DRGT-46), AAT-076, meisuoshuli, lumiracoxib, meloxicam, valdecoxib, zaltoprofeno, nimesulida, anitrazafeno, apricoxib, cimicoxib, deracoxib, flumizol, firocoxib, mavacoxib, pamicogrel, parecoxib, robenacoxib, rofecoxib, rutecarpina, tilmacoxib, zaltoprofeno o imrecoxib;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína arginina N metiltransferasa, tales como MS203, PF-06939999, GSK3368715 o GSK3326595;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a PTPN11, tales como TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630 (SAR442720), o compuestos descritos en WO2018172984 o WO2017211303;
- antagonista de moléculas pequeñas dirigido al receptor de ácido retinoico, tal como tamibaroteno (SY-1425);

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína S6 quinasa B1 ribosomal, tal como MSC2363318A;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína A9 de unión al calcio S100, tal como tasquinimod;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la selectina E, tal como uproleselan sódico (GMI-1271);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a SF3B1, tales como H3B-8800;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a sirtuina-3, tal como YC8-02;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a SMO, tales como sonidegib (Odomzo®, anteriormente LDE-225), vismodegib (GDC-0449), glasdegib (PF-04449913), itraconazol, o patidegib, taladegib;
- antagonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de somatostatina, tal como OPS-201;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a esfingosina quinasa 2, tal como opaganib (Yeliva®, ABC294640);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a STAT3, tal como napabucasina (BBI-608);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a tanquirasa, tal como G007-LK o estenoparib (2X-121 (e-7499));
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a TFGBR1, tales como galunisertib, PF-06952229;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a timidilato sintasa, tal como idetrexed (ONX-0801);

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína tumoral p53, tal como CMG-097;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína que contiene valosina, tal como CB-5083;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a WT1, tales como ombipepimut-S (DSP-7888);
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de adenosina, tal como namodenoson (CF102);
- agonista(s) de moléculas pequeñas dirigido(s) a la asparaginasa, tales como crisantaspasa (Erwinase®), GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), calaspargasa pegol o pegaspargasa;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína alfa de unión al potenciador CCAAT, tal como MTL-501;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a la familia del citocromo P450, tal como mitotano;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a helicasa de caja DExD-/H 58, tales como RGT-100;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a GNRHR, tales como acetato de leuprorelina, depósito de liberación sostenida de acetato de leuprorelina (ATRIGEL), pamoato de triptorelina o acetato de goserelina;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a GRB2, tal como prexigebersen (BP1001);
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a NFE2L2, tal como omaveloxolona (RTA-408);

- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a NOD2, tal como mifamurtida (liposomal);
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor gamma huérfano relacionado con RAR, tales como cintirorgon (LYC-55716);
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de ácido retinoico (RAR, por sus siglas en inglés), tales como la tretinoína;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a STING1, tales como ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, GAMP cíclico (cGAMP), o di-AMP cíclico;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor beta de la hormona tiroidea, tales como levotiroxina sódica;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos al factor de necrosis tumoral, tales como tasonermina;
- agentes antisentido dirigidos a IAP baculoviral que contiene repetición 5, tales como EZN-3042;
- agentes antisentido dirigidos a GRB2, tales como prexigebersen;
- agentes antisentido dirigidos a la proteína de choque térmico 27, tales como apatorsen;
- agentes antisentido dirigidos a STAT3, tales como danvatirsen (IONIS-STAT3-2.5Rx);
- terapias génicas dirigidas a un receptor de quimocina motivo C-C, tal como SB-728-T;

- terapias génicas dirigidas a una interleucina, tales como EGENE-001, telseplasmido tavocinógeno, nogapendekin alfa (ALT-803), NKTR-255, NIZ-985 (hetIL-15), SAR441000, o MDNA-55;
- anticuerpos dirigidos a claudina 18, tales como claudiximab;
- anticuerpos dirigidos a clusterina, tal como AB-16B5;
- anticuerpos dirigidos a un componente de complemento, tal como ravulizumab (ALXN-1210);
- anticuerpos dirigidos a un ligando de quimocina motivo C-X-C, tal como BMS-986253 (HuMax-Inflam);
- anticuerpos dirigidos al ligando canónico de notch similar a delta 4 (DLL4), tal como demcizumab, navicixizumab (DLL4/VEGF);
- anticuerpos dirigidos al receptor EPH A3, tales como fibatuzumab (KB-004);
- anticuerpos dirigidos a la molécula de adhesión celular epitelial, tal como oportuzumab monatox (VB4-845);
- anticuerpos dirigidos al factor de crecimiento de fibroblastos, tales como GAL-F2, B-701 (vofatamab);
- anticuerpos dirigidos al factor de crecimiento de hepatocitos, tales como MP-0250;
- anticuerpos dirigidos a una interleucina, tal como canakinumab (ACZ885), gevokizumab (VPM087), CJM-112, guselkumab, talacotuzumab (JNJ-56022473), siltuximab o tocilizumab;
- anticuerpos dirigidos a LRRC15, tales como ABBV-085 o cusatuzumab (ARGX-110);

- anticuerpos dirigidos a la mesotelina, tales como BMS-986148, SEL-403 o anti-MSLN-MMAE;
- anticuerpos dirigidos a la miostatina, tal como landogrozumab;
- anticuerpos dirigidos al receptor de notch, tal como tarextumab;
- anticuerpos dirigidos a TGFB1 (TGFb1), tales como SAR439459, ABBV-151, NIS793, SRK-181, XOMA089, o compuestos descritos en WO2019103203;
- vacunas dirigidas a tirosina quinasa de receptor relacionado a fms, tal como vacuna de péptido de epítopo restringido HLA-A2402/HLA-A0201;
- vacunas dirigidas a la proteína de choque térmico 27, tal como PSV-AML (PhosphoSynVax);
- vacunas dirigidas a PD-L1, tales como IO-120 + IO-103 (vacunas PD-L1/PD-L2) o IO-103;
- vacunas dirigidas a la proteína tumoral p53, tal como MVA-p53;
- vacunas dirigidas a WT1, tal como vacuna de péptidos análogo WT-1 (WT1-CTL);
- terapias celulares dirigidas a IAP baculoviral que contiene repetición 5, tales como vacuna de células dendríticas cargada con peptivador de survivina/lisado tumoral/MUC1;
- terapias celulares dirigidas a anhidrasa carbónica, tales como DC-Ad-GMCAIX;
- terapias celulares dirigidas al receptor de quimocina motivo C-C, tales como CCR5-SBC-728-HSPC;
- terapias celulares dirigidas a la folato hidrolasa 1, tales como CIK-CAR.PSMA o CART-PSMA-TGFβRDN;

- terapias celulares dirigidas a GSTP1, tales como CPG3-CAR (GLYCAR);
- terapias celulares dirigidas a HLA-A, tal como FH-MCVA2TCR o NeoTCR-P1;
- terapias celulares dirigidas a una interleucina, tal como CST-101;
- terapias celulares dirigidas a KRAS, tales como anti-KRAS G12D mTCR PBL;
- terapias celulares dirigidas a MET, tales como ARN anti-cMet ARN CAR T;
- terapias celulares dirigidas a MUC16, tales como JCAR-020;
- terapias celulares dirigidas a PD-1, tales como la terapia con células T inactivas PD-1 (cáncer de esófago/NSCLC);
- terapias celulares dirigidas a PRAME, tales como BPX-701;
- terapias celulares dirigidas a la proteína E7 transformadora, tal como KITE-439;
- terapias celulares dirigidas a WT1, tales como WT1-CTL, ASP-7517 o JTCR-016.

Terapias de combinación ejemplificadas

Terapia de combinación de linfoma o leucemia

Algunos agentes de quimioterapia son adecuados para tratar el linfoma o la leucemia. Estos agentes incluyen aldesleucina, alvocidib, trihidrato de amifostina, aminocamptotecina, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-1, globulina antitimocitos, trióxido de arsénico, inhibidor de proteína de la familia Bcl-2 ABT-263, aletina beta, BMS-345541, bortezomib (VELCADE®), bortezomib (VELCADE®, PS-

341), brioestatina 1, bulsulfano, campath-1H, carboplatina, carfilzomib (Kyprolis®), carmustina, acetato de caspofungina, CC-5103, clorambucilo, CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona), cisplatina, cladribina, clofarabina, curcumina, CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileukin diftitox, dexametasona, docetaxel, dolastatina 10, doxorrubicina, clorhidrato de doxorubicina, DT-PACE (dexametasona, talidomida, cisplatina, doxorrubicina, ciclofosfamida y etoposida), enzastaurina, epoetina alfa, etoposida, everolimus (RAD001), FCM (fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona), FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab), fenretinida, filgrastim, flavopiridol, fludarabina, FR (fludarabina y rituximab), geldanamicina (17 AAG), hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorrubicina, dexametasona, metotrexato y citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatina y etoposida), ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, interferón alfa-2b, ixabepilona, lenalidomida (REVLIMID®, CC-5013), células destructoras activadas por linfocina, MCP (mitoxantrona, clorambucil y prednisolona), melfalán, mesna, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, gadolinio motexafina, micofenolato de mofetilo, nelarabina, obatoclax (GX15-070), oblimersen, acetato de octreotida, ácidos grasos omega-3, Omr-IgG-am (WNIG, Omrix), oxaliplatino, paclitaxel, palbociclib (PD0332991), pegfilgrastim, clorhidrato de doxorrubicina liposomal PEGilado, perifosina, prednisolona, prednisona, ligando flt3 recombinante, tromboyetina humana recombinante, interferón alfa recombinante, interleucina-11 recombinante, interleucina-12 recombinante, rituximab, R-CHOP (rituximab y CHOP), R-CVP (rituximab y CVP), R-FCM (rituximab y FCM), R-ICE (rituximab e ICE), y R MCP (rituximab and MCP), R-roscovitina (seliciclib, CYC202), sargramostim, citrato de sildenafilo, simvastatina, sirolimus, sulfonas de estirilo, tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus (CCI-779),

talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, vincristina, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, SAHA (ácido suberanilohidroxámico, o suberoil, anilida y ácido hidroxámico), vemurafenib (Zelboraf ®), venetoclax (ABT-199).

Un enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en donde un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula radioisotópica, tal como indio-111, itrio-90 e yodo-131. Los ejemplos de terapias de combinación incluyen, pero no se limitan a, yodo-131 tositumomab (BEXXAR®), itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) y BEXXAR® con CHOP.

Las terapias mencionadas anteriormente pueden complementarse o combinarse con el trasplante o tratamiento de células madre. Los procedimientos terapéuticos incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas, trasplante de médula ósea autóloga, terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidor de enzimas, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratada in vitro, trasplante de sangre del cordón umbilical, técnica inmunoenzimática, terapia con rayos gamma de cobalto-60 de bajo LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante alogénico no mieloablativo de células madre hematopoyéticas.

Terapia de combinación de linfomas no Hodgkin

El tratamiento de linfomas no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés), especialmente los de origen de células B, incluye usar anticuerpos monoclonales, enfoques de quimioterapia estándar (*p. ej.*, CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona), MCP (mitoxantrona, clorambucil,

prednisona), todos opcionalmente que incluyen rituximab (R) y lo similar), radioinmunoterapia y combinaciones de estos, especialmente la integración de una terapia con anticuerpos con quimioterapia.

Los ejemplos de anticuerpos monoclonales no conjugados para el tratamiento de cáncer de NHL/células B incluyen rituximab, alemtuzumab, anticuerpos anti-CD20 humanos o humanizados, lumiliximab, ligando inductor de apoptosis relacionado con anti-TNF (anti-TRAIL), bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40 y anti-CD74.

Los ejemplos de agentes de anticuerpos experimentales usados en el tratamiento de cáncer de NHL/células B incluyen ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab y bevacizumab.

Los ejemplos de regímenes estándar de quimioterapia para cáncer de NHL/células B incluyen CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona), R-FCM, R-CVP y R MCP.

Los ejemplos de radioinmunoterapia para cáncer de NHL/células B incluyen itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) y yodo-131 tositumomab (BEXXAR®).

Terapia de combinación de linfoma de células del manto

Los tratamientos terapéuticos para el linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés) incluyen quimioterapias de combinación tales como CHOP, hiperCVAD y FCM. Estos regímenes también pueden complementarse con el anticuerpo monoclonal rituximab para formar terapias de combinación R-CHOP, hiperCVAD-R y R-FCM. Cualquiera de las terapias mencionadas anteriormente puede combinarse con trasplante de células madre o ICE para tratar el MCL.

Un enfoque alternativo para tratar el MCL es la inmunoterapia. Una inmunoterapia usa anticuerpos monoclonales como rituximab. Otra usa vacunas contra el cáncer, tales como GTOP-99, que se basan en la composición genética del tumor de un paciente individual.

Un enfoque modificado para tratar el MCL es la radioinmunoterapia, en donde un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula radioisotópica, tal como yodo-131 tositumomab (BEXXAR®) e itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®). En otro ejemplo, BEXXAR® se usa en tratamiento secuencial con CHOP.

Otros enfoques para tratar el MCL incluyen trasplante de células madre autólogas acopladas con quimioterapia de alta dosis, administrar los inhibidores de proteasoma tales como bortezomib (VELCADE® o PS-341), o administrar los agentes antiangiogénesis tales como talidomida, especialmente en combinación con rituximab.

Otro enfoque de tratamiento es administrar fármacos que conducen a la degradación de la proteína de la familia Bcl-2 y aumentan la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, tal como oblimersen, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Un enfoque de tratamiento adicional incluye administrar inhibidores de mTOR, que pueden llevar a la inhibición de crecimiento celular e incluso la muerte celular. Los ejemplos no limitantes son sirolimus, temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (bimiralisib), voxalisib, GSK-2126458 y temsirolimus en combinación con RITUXAN®, VELCADE® u otros agentes quimioterapéuticos.

Se han descrito otras terapias recientes para el MCL. Tales ejemplos incluyen flavopidol, palbociclib (PD0332991), R-roscovitina (seliciclib, CYC202), sulfonas de estirilo, obatoclax (GX15-070), TRAIL, anticuerpos de receptores de muerte anti-TRAIL DR4 y DR5, temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), everolimus

(RAD001), BMS-345541, curcumina, SAHA, talidomida, lenalidomida (REVLIMID®, CC-5013) y geldanamicina (17 AAG).

Terapia de combinación de macroglobulinemia de Waldenstrom

Los agentes terapéuticos usados para tratar la macroglobulinemia de Waldenstrom (WM) incluyen aldesleucina, alemtuzumab, alvocidib, trihidrato de amifostina, aminocamptotecina, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-1, globulina antitimocitos, trióxido de arsénico, trióxido de arsénico, HSPPC-96 derivado del tumor humano autólogo, inhibidor ABT-263 de proteína de la familia Bcl-2, aletina beta, bortezomib (VELCADE®), briostatina 1, busulfán, campath-1H, carboplatino, carmustina, acetato de caspofungina, CC-5103, cisplatino, clofabaína, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileukin diftitox, dexametasona, docetaxel, dolastatina 10, clorhidrato de doxorrubicina, DT-PACE, enzastaurina, epoetina alfa, epratuzumab (anticuerpo humanizado hLL2-anti-CD22), etopósido, everolimus, fenretinida, filgrastim, fludarabina, ibrutinib, ifosfamida, anticuerpo monoclonal MN-14 indio-111, yodo-131 tositumomab, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, células destructoras activadas por linfocina, melfalán, mesna, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, anticuerpo monoclonal CD19 (tal como tisagenlecleucel-T, CART-19, CTL-019), anticuerpo monoclonal CD20, gadolinio motexafina, micofenolato de mofetilo, nelarabina, oblimersen, acetato de octreotida, ácidos grasos omega-3, oxaliplatino, paclitaxel, pegfilgrastim, clorhidrato de doxorrubicina liposomal PEGilado, pentostatina, perifosina, prednisona, ligando flt3 recombinante, tromboyetina humana recombinante, interferón alfa recombinante, interleucina-11 recombinante, interleucina-12 recombinante, rituximab, sargramostim, citrato de sildenafil

(VIAGRA®), simvastatina, sirolimus, tacrolimus, tanespimicina, talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, tositumomab, ulocuplumab, veltuzumab, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, vorinostat, vacuna de péptido WT1 126-134, vacuna de péptido análogo WT-1, itrio-90 ibritumomab tiuxetan, itrio-90 epratuzumab humanizado y cualquier combinación de estos.

Los ejemplos de procedimientos terapéuticos usados para tratar WM incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas, trasplante de médula ósea autóloga, terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidor de enzimas, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratada in vitro, trasplante de sangre del cordón umbilical, técnicas inmunoenzimática, terapia con rayos gamma de cobalto-60 de bajo LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante alogénico no mieloablativo de células madre hematopoyéticas.

Terapia de combinación de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)

Los agentes terapéuticos usados para tratar el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) incluyen ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona, anticuerpos monoclonales anti-CD20, etopósido, bleomicina, muchos de los agentes enumerados para WM y cualquier combinación de estos, tales como ICE y RICE. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el DLBCL incluyen rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida, clorhidrato de doxorrubicina (hidroxidaunorrubicina), sulfato de vincristina (Oncovin®), prednisona, bendamustina, ifosfamida, carboplatino, etopósido, ibrutinib, polatuzumab vedotin piiq, bendamustina, copanlisib, lenalidomida (Revlimid®), dexametasona, citarabina, cisplatino, Yescarta®,

Kymriah®, Polivy®(polatuzumab vedotin), BR (bendamustina (Treanda®), gemcitabina, oxiplatino, oxaliplatino, tafasitamab, polatuzumab, ciclofosfamida, o combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el DLBCL incluyen R-CHOP (rituximab + ciclofosfamida + clorhidrato de doxorrubicina (hidroxidaunorrubicina)+ sulfato de vincristina (Oncovin®), + prednisona), rituximab + bendamustina, R-ICE (rituximab + ifosfamida + carboplatino + etopósido), rituximab + lenalomida, R-DHAP (rituximab + dexametasona + citarabina en dosis altas (Ara C) + cisplatino), Polivy®(polatuzumab vedotin) +BR (bendamustina (Treanda®) y rituximab (Rituxan®), R-GemOx (gemcitabina + oxaliplatino + rituximab), Tafa-Len (tafasitamab + lenalidomida), tafasitamab + Revlimid®, polatuzumab+bendamustina, gemcitabina + oxaliplatino, R-EPOCH (rituximab + fosfato de etopósido + prednisona + sulfato de vincristina (Oncovin®) + ciclofosfamida + clorhidrato de doxorrubicina (hidroxidaunorubicina)), o CHOP (ciclofosfamida + clorhidrato de doxorrubicina (hidroxidaunorubicina)+ sulfato de vincristina (Oncovin®) + prednisona). En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el DLBCL incluyen tafasitamab, glofitamab, epcoritamab, Lonca-T (loncastuximab tesirina), Debio-1562, polatuzumab, Yescarta, JCAR017, ADCT-402, brentuximab vedotin, MT-3724, odronextamab, Auto-03, Allo-501A, o TAK-007.

Terapia de combinación de leucemia linfocítica crónica

Los agentes terapéuticos usados para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) incluyen clorambucil, ciclofosfamida, fludarabina, penostatina, cladribina, doxorrubicina, vincristina, prednisona, prednisolona, alemtuzumab, muchos de los agentes enumerados para WM, y quimioterapia y

quimioinmunoterapia de combinación, que incluyen los siguientes regímenes de combinación comunes: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR y FR.

Terapia combinada para síndrome mielodisplásico de alto riesgo (HR MDS, por sus siglas en inglés)

Los agentes terapéuticos usados para tratar el HR MDS incluyen azacitidina (Vidaza®), decitabina (Dacogen®), lenalidomida (Revlimid®), citarabina, idarrubicina, daunorrubicina, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, las combinaciones incluyen citarabina + daunorrubicina y citarabina + idarrubicina. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el HR MDS incluyen pevonedistat, venetoclax, sabatolimab, guadecitabina, rigosertib, ivosidenib, enasidenib, selinexor, BGB324, DSP-7888, o SNS-301.

Terapia combinada para síndrome mielodisplásico de bajo riesgo (LR MDS, por sus siglas en inglés))

Los agentes terapéuticos usados para tratar el LR MDS incluyen lenalidomida, azacitidina, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el LR MDS incluyen roxadustat, luspatercept, imetelstat, LB-100 o rigosertib.

<u>Terapia combinada para síndrome mielodisplásico de alto riesgo (HR MDS, por sus siglas en inglés)</u>

Los agentes terapéuticos usados para tratar el HR MDS incluyen azacitidina (Vidaza®), decitabina (Dacogen®), lenalidomida (Revlimid®), citarabina,

idarrubicina, daunorrubicina, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, las combinaciones incluyen citarabina + daunorrubicina y citarabina + idarrubicina. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el HR MDS incluyen pevonedistat, venetoclax, sabatolimab, guadecitabina, rigosertib, ivosidenib, enasidenib, selinexor, BGB324, DSP-7888, o SNS-301.

Terapia combinada para síndrome mielodisplásico de bajo riesgo (LR MDS, por sus siglas en inglés))

Los agentes terapéuticos usados para tratar el LR MDS incluyen lenalidomida, azacitidina, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el LR MDS incluyen roxadustat, luspatercept, imetelstat, LB-100 o rigosertib.

Terapia combinada para leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés)

Los agentes terapéuticos utilizados para tratar la AML incluyen citarabina, idarubicina, daunorrubicina, midostaurina (Rydapt®), venetoclax, azacitidina, ivasidenib, gilteritinib, enasidenib, citarabina baja de dosis (LoDAC), mitoxantrona, fludarabina, factor estimulante de colonias de granulocitos, idarubicina, gilteritinib (Xospata®), enasidenib (Idhifa®), ivanidenib (Tibsovo®), decitabina (Dacogen®), mitoxantrona, etopósido, gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®), glasdegib (Daurismo®), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar la AML incluyen FLAG-Ida (fludarabina, citarabina (Ara-C), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e idarrubicina),

citarabina + idarubicina, citarabina + daunorrubicina + midostaurina, venetoclax + azacitidina, citarabina + daunorrubicina o MEC (mitoxantrona, etopósido y citarabina). En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar la AML incluyen pevonedistat, venetoclax, sabatolimab, eprenetapopt, o lemzoparlimab.

Terapia combinada para mieloma múltiple (MM)

Los agentes terapéuticos usados para tratar el MM incluyen lenalidomida, bortezomib, dexametasona, daratumumab (Darzalex®), pomalidomida, ciclofosfamida, carfilzomib (Kyprolis®), elotuzumab (Empliciti), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el MM incluyen RVS (lenalidomida + bortezomib + dexametasona), RevDex (lenalidomida más dexametasona), CYBORD (ciclofosfamida+bortezomib+dexametasona), Vel/Dex (bortezomib más dexametasona) o PomDex (pomalidomida + dexametasona en dosis bajas). En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el MM incluyen JCARH125, TAK-573, belantamab-m, ide-cel (CAR-T).

Terapia de combinación contra cáncer de mama

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de mama incluyen paclitaxel unido a albúmina, anastrozol, atezolizumab, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, epirrubicina, everolimus, exemestano, fluorouracilo, fulvestrant, gemcitabina, ixabepilona, lapatinib, letrozol, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, doxorrubicina liposomal pegilado, pertuzumab, tamoxifeno, toremifeno, trastuzumab, vinorelbina y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados

para tratar el cáncer de mama (p. ej., HR+/-/HER2 +/-) incluyen trastuzumab (Herceptin®), pertuzumab (Perjeta®), docetaxel, carboplatino, palbociclib (Ibrance®), letrozol, trastuzumab emtansina (Kadcyla®), fulvestrant (Faslodex®), olaparib (Lynparza®), eribulina, tucatinib, capecitabina, lapatinib, everolimus (Afinitor®), exemestano, mesilato de eribulina (Halaven®), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de mama incluyen trastuzumab + pertuzumab + docetaxel, trastuzumab + pertuzumab + docetaxel + carboplatino, palbociclib + letrozol, tucatinib + capecitabina, lapatinib + capecitabina, palbociclib + fulvestrant, o everolimus + exemestano. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de mama incluyen trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), datopotamab deruxtecan (DS-1062), enfortumab vedotin (Padcev®), balixafortide, elacestrant, o una combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de mama incluyen balixafortide + eribulina.

Terapia de combinación contra cáncer de mama triple negativo (TNBC)

Los agentes terapéuticos usados para tratar TNBC incluyen atezolizumab, ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, epirrubicina, fluorouracilo, paclitaxel y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el TNBC incluyen olaparib (Lynparza®), atezolizumab (Tecentriq®), paclitaxel (Abraxane®), eribulina, bevacizumab (Avastin®), carboplatino, gemcitabina, mesilato de eribulina (Halaven®), sacituzumab govitecan (Trodelvy®), pembrolizumab (Keytruda®), cisplatino, doxorrubicina, epirubicina, o una combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos para tratar el TNBC incluyen atezolizumab + paclitaxel, bevacizumab

+ paclitaxel, carboplatino + paclitaxel, carboplatino + gemcitabina, o paclitaxel + gemcitabina. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el TNBC incluyen eriaspasa, capivasertib, alpelisib, rucaparib + nivolumab, atezolumab + paclitaxel + gemcitabina+ capecitabina + carboplatino, ipatasertib + paclitaxel, ladiratuzumab vedotin + pembrolimab, durvalumab + DS-8201a, trilaciclib + gemcitabina +carboplatino. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el TNBC incluyen trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), datopotamab deruxtecan (DS-1062), enfortumab vedotin (Padcev®), balixafortide, adagloxad simolenina, nelipepimut-s (NeuVax®), nivolumab (Opdivo®), rucaparib, toripalimab (Tuoyi®), camrelizumab, capivasertib, durvalumab (Imfinzi®), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos que se usan para tratar el TNBC incluyen nivolumab + rucaparib, bevacizumab (Avastin®) + quimioterapia, toripalimab + paclitaxel, toripalimab + paclitaxel unido a albúmina, camrelizumab + quimioterapia, pembrolizumab + quimioterapia, balixafortide + eribulina, durvalumab + trastuzumab deruxtecan, durvalumab + paclitaxel, o capivasertib + paclitaxel.

Terapia de combinación contra cáncer de vejiga

Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de vejiga incluyen datopotamab deruxtecan (DS-1062), trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), erdafitinib, eganelisib, lenvatinib, bompegaldesleucina (NKTR-214) o una combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de vejiga incluyen eganelisib + nivolumab, pembrolizumab (Keytruda®) + enfortumab vedotin (Padcev®), nivolumab + ipilimumab,

duravalumab + tremelimumab, lenvatinib + pembrolizumab, enfortumab vedotin (Padcev®) + pembrolizumab, y bempegaldesleukin + nivolumab.

Terapia de combinación contra cáncer colorrectal (CRC)

Los agentes terapéuticos usados para tratar CRC incluyen bevacizumab, capecitabina, cetuximab, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, panitumumab, ziv-aflibercept y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el CRC incluyen bevacizumab (Avastin®), leucovorina, 5-FU, oxaliplatino (FOLFOX), pembrolizumab (Keytruda®), FOLFIRI, regorafenib (Stivarga®), aflibercept (Zaltrap®), cetuximab (Erbitux®), Lonsurf (Orcantas®), XELOX, FOLFOXIRI, o una combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el CRC incluyen bevacizumab + leucovorina + 5-FU, bevacizumab + leucovorina + 5-FU + oxaliplatino (FOLFOX), bevacizumab + FOLFIRI, bevacizumab + FOLFOX, aflibercept + FOLFIRI, cetuximab + FOLFIRI, cetuximab + FOLFOX, bevacizumab + XELOX, y bevacizumab + FOLFOXIRI. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el CRC incluyen binimetinib + encorafenib + cetuximab, trametinib + dabrafenib + panitumumab, trastuzumab + pertuzumab, napabucasin + FOLFIRI + bevacizumab, nivolumab + ipilimumab.

Terapia de combinación de cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirrubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino,

paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de la unión gastroesofágica (GEJ, por sus siglas en inglés) incluyen herceptina, cisplatino, 5-FU, ramicurimab, o paclitaxel. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de GEJ incluyen ALX-148, AO-176, o IBI-188.

Terapia de combinación contra cáncer gástrico

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer gástrico incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirrubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, mitomicina, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab y cualquier combinación de estos.

Terapia de combinación contra cáncer de cabeza y cuello

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de cabeza y cuello incluyen afatinib, bleomicina, capecitabina, carboplatino, cetuximab, cisplatino, docetaxel, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, vinorelbina y cualquier combinación de estos.

Los agentes terapéuticos usados para tratar el carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) incluyen pembrolizumab, carboplatino, 5-FU, docetaxel, cetuximab (Erbitux®), cisplatino, nivolumab (Opdivo®), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el HNSCC incluyen pembrolizumab + carboplatino + 5-FU, cetuximab + cisplatino + 5-FU, cetuximab + carboplatino + 5-FU, cisplatino + 5-FU, y carboplatino + 5-FU. En algunas modalidades, los agentes

terapéuticos usados para tratar el HNSCC incluyen durvalumab, durvalumab + tremelimumab, nivolumab + ipilimumab, rovaluecel, pembrolizumab, pembrolizumab + epacadostat, GSK3359609 + pembrolizumab, lenvatinib + pembrolizumab, retifanlimab, retifanlimab + enobituzumab, ADU-S100 + pembrolizumab, epacadostat + nivolumab+ ipilimumab/lirilumab.

Terapia de combinación contra cáncer de pulmón de células no pequeñas

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) incluyen afatinib, paclitaxel unido a albúmina, alectinib, atezolizumab, bevacizumab, bevacizumab, cabozantinib, carboplatino, cisplatino, crizotinib, dabrafenib, docetaxel, erlotinib, etopósido, gemcitabina, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, pemetrexed, ramucirumab, trametinib, trastuzumab, vandetanib, vemurafenib, vinblastina, vinorelbina y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el NSCLC incluyen alectinib (Alecensa®), dabrafenib (Tafinlar®), trametinib (Mekinist®), osimertinib (Tagrisso®), entrectinib (Tarceva®), crizotinib (Xalkori®), pembrolizumab (Keytruda®), carboplatino, pemetrexed (Alimta®), nab-paclitaxel (Abraxane®), ramucirumab (Cyramza®), docetaxel, bevacizumab (Avastin®), brigatinib, gemcitabina, cisplatino, afatinib (Gilotrif®), nivolumab (Opdivo®), gefitinib (Iressa®), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el NSCLC incluyen dabrafenib + trametinib, pembrolizumab + carboplatino + pemetrexed, pembrolizumab + carboplatino + paclitaxel, pembrolizumab + carboplatino + nab-paclitaxel, ramucirumab + docetaxel, bevacizumab + carboplatino + pemetrexed, pembrolizumab + pemetrexed + cisplatino, cisplatino + pemetrexed, bevacizumab +

carboplatino + nab-paclitaxel, cisplatino + gemcitabina, nivolumab + docetaxel, nivolumab + ipilimumab, carboplatino + pemetrexed, carboplatino + nab-paclitaxel, o pemetrexed + cisplatino + carboplatino. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para el NSCLC incluyen datopotamab deruxtecan (DS-1062), ipilimumab, trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), enfortumab vedotin (Padcev®), durvalumab, canakinumab, cemiplimab, nogapendekin alfa, avelumab, tiragolumab, domvanalimab, vibostolimab, ociperlimab, o una combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el NSCLC incluyen datopotamab deruxtecan + pembrolizumab, datopotamab deruxtecan + durvalumab, durvalumab + tremelimumab, pembrolizumab + lenvatinib + pemetrexed, pembrolizumab + olaparib, nogapendekin alfa (N-803) + pembrolizumab, tiragolumab + atezolizumab, vibostolimab + pembrolizumab u ociperlimab + tislelizumab.

Terapia de combinación contra cáncer de pulmón de células pequeñas

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) incluyen atezolizumab, bendamustina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, etopósido, gemcitabina, iplimumab, irinotecán, nivolumab, paclitaxel, temozolomida, topotecán, vincristina, vinorelbina y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el SCLC incluyen atezolizumab, carboplatino, cisplatino, etopósido, paclitaxel, topotecán, nivolumab, durvalumab, trilaciclib, o combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el SCLC incluyen atezolizumab + carboplatino + etopósido, atezolizumab + carboplatino, atezolizumab + etopósido, o carboplatino + paclitaxel.

Terapia de combinación contra cáncer de ovario

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de ovario incluyen 5-fluorouracilo, paclitaxel unido a albúmina, altretamina, anastrozol, bevacizumab, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, etopósido, exemestano, gemcitabina, ifosfamida, irinotecán, letrozol, acetato de leuprolida, doxorrubicina liposomal, acetato de megestrol, melfalano, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, pazopanib, pemetrexed, tamoxifeno, topotecán, vinorelbina, y cualquier combinación de estos.

Terapias de combinación contra cáncer pancreático

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de páncreas incluyen 5-FU, leucovorina, oxaliplatino, irinotecán, gemcitabina, nab-paclitaxel (Abraxane®), FOLFIRINOX, FOLFOX, XELOX, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de páncreas incluyen 5-FU + leucovorina + oxaliplatino + irinotecán, 5-FU + irinotecán nanoliposomal, cisplatino + gemcitabina, leucovorina + irinotecán nanoliposomal, 5-FU + gemcitabina, y gemcitabina + nab-paclitaxel.

Terapias de combinación contra cáncer endometrial

Los tratamientos terapéuticos usados para tratar el cáncer de endometrio incluyen cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia dirigida, e inmunoterapia. En algunas modalidades, los tratamientos terapéuticos incluyen terapia antiangiogénesis, inhibidores de la rapamicina en mamíferos diana (mTOR, por sus siglas en inglés), terapia dirigida para tratar un tipo raro de cáncer de útero.

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer endometrial incluyen carboplatino, paclitaxel, cisplatino, doxorrubicina, ifosfamida, progesterona, anastrozol (Arimidex ®), letrozol (Femara®), e exemestano (Aromasin®), pembrolizumab (Keytruda®), lenvatinib (Lenvima®), dostarlimab (Jemperli®), y combinaciones de estos.

Terapias combinada para cáncer de próstata

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de próstata incluyen enzalutamida (Xtandi®), leuprolida, trifluridina, tipiracilo (Lonsurf), cabazitaxel, prednisona, abiraterona (Zytiga®), docetaxel, mitoxantrona, bicalutamida, LHRH, flutamida, ADT, sabizabulin (Veru-111), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para el tratar cáncer de próstata incluyen enzalutamida + leuprolida, trifluridina + tipiracilo (Lonsurf), cabazitaxel + prednisona, abiraterona + prednisona, docetaxel + prednisona, mitoxantrona + prednisona, bicalutamida + LHRH, flutamida + LHRH, leuprolida + flutamida, y abiraterona + prednisona + ADT.

Terapias de combinación ejemplificadas adicionales

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con uno o más agentes terapéuticos seleccionados de un inhibidor de PI3K, un agente de unión a Trop-2, antagonista de CD47, un antagonista de SIRPα, un agonista de FLT3R, un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1, un inhibidor de MCL1, un agente de unión a CCR8, un antagonista de HPK1, un inhibidor de DGKa, un inhibidor de CISH, un inhibidor de PARP-7, un inhibidor de Cbl-B, un inhibidor de

KRAS (*p. ej.*, un inhibidor de KRAS G12C o G12D), un degradador de KRAS, un degradador de beta-catenina, un degradador helios, un inhibidor de CD73, un antagonista del receptor de adenosina, un antagonista de TIGIT, un agente de unión a TREM1, un agente de unión a TREM2, un agonista de CD137, un agente de unión a GITR, un agente de unión a OX40, y una terapia con células CAR-T.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con uno o más agentes terapéuticos seleccionados de un inhibidor de PI3Kd (*p. ej.*, idealisib), un conjugado anticuerpo-fármaco anti-Trop-2 (*p. ej.*, sacituzumab govitecan, datopotamab deruxtecan (DS-1062)), un anticuerpo anti-CD47 o un agente bloqueador de CD47 (*p. ej.*, magrolimab, DSP-107, AO-176, ALX-148, letaplimab (IBI-188), lemzoparlimab, TTI-621, TTI-622), un anticuerpo anti-SIRPα (*p. ej.*, GS-0189), una proteína de fusión FLT3L-Fc (*p. ej.*, GS-3583), un anticuerpo anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, zimberelimab), un inhibidor de PD-L1 de moléculas pequeñas (*p. ej.*, GS-4224), un anticuerpo anti-PD-L1 (*p. ej.*, atezolizumab, avelumab), un inhibidor de MCL1 de moléculas pequeñas (*p. ej.*, GS-9716), un inhibidor de HPK1 de moléculas pequeñas (*p. ej.*, GS-6451), un degradador de HPK1 (PROTAC; *p. ej.*, ARV-766), un inhibidor DGKa de moléculas pequeñas, un inhibidor CD73 de moléculas pequeñas *(p. ej.*, quemliclustat (AB680)), un anticuerpo anti-CD73 *(p. ej.*, oleclumab), un antagonista dual de receptor de adenosina A_{2a}/A_{2b} (p. ej., etrumadenant (AB928)), un anticuerpo anti-TIGIT *(p. ej.*, tiragolumab, vibostolimab, domvanalimab, AB308), un anticuerpo anti-TREM1 *(p. ej.*, PY159), un anticuerpo anti-TREM2 *(p. ej.*, PY314), un agonista de CD137 *(p. ej.*, AGEN-2373), un agente de unión a GITR/OX40 *(p. ej.*, AGEN-1223) y una terapia celular CAR-T *(p. ej.*, axicabtagén ciloleucel, brexucabtagén autoleucel, tisagenlecleucel).

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra con uno o más agentes terapéuticos seleccionados de idealisib, sacituzumab govitecan, magrolimab, GS-0189, GS-3583, zimberelimab, GS-4224, GS-9716, GS-6451, quemliclustat (AB680), etrumadenant (AB928), domvanalimab, AB308, PY159, PY314, AGEN-1223, AGEN-2373, axicabtagén ciloleucel y brexucabtagén auoleucel.

IX. Preparación del compuesto

En algunas modalidades, la presente invención proporciona procesos e intermedios útiles para preparar los compuestos descritos en la presente descripción o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Los compuestos divulgados en la presente descripción pueden purificarse por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, que incluyen medios cromatográficos, que incluye, pero no se limitan a, cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés), cromatografía preparativa de capa fina, cromatografía ultrarrápida en columna y cromatografía de intercambio de iones. Puede usarse cualquier fase estacionaria adecuada, que incluye, pero no se limitan a, las fases normal e inversa, así como las resinas iónicas. En algunas modalidades, los compuestos descritos se purifican por medio de gel de sílice y/o cromatografía de alúmina.

Durante cualquiera de los procesos de preparación de los compuestos proporcionados en la presente descripción, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, como se describe en trabajos estándar, tales como T. W. Greene y P. G. M. Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN

ORGANIC SYNTHESIS, 4th ed., Wiley, Nueva York 2006. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior adecuada usando métodos conocidos en la técnica.

Las entidades químicas ilustrativas útiles en los métodos de las modalidades se describirán ahora como referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general en la presente descripción y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos en la técnica reconocerán que, para obtener los diversos compuestos de la presente descripción, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de tal manera que los sustituyentes deseados en última instancia se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable usar, en lugar del sustituyente deseado en última instancia, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y reemplazar según sea apropiado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas a continuación se pueden realizar en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos colgantes particulares.

Los métodos de la presente descripción proporcionan, generalmente, un enantiómero o diaestereómero específico como el producto deseado, aunque la estereoquímica del enantiómero o diaestereómero no se determinó en todos los casos. Cuando no se determina la estereoquímica del estereocentro específico en el enantiómero o diaestereómero, el compuesto se extrae sin mostrar ninguna estereoquímica en ese estereocentro específico aun cuando el compuesto pueda ser sustancialmente enantioméricamente o diaestereoméricamente puro.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden prepararse a partir de reactivos disponibles comercialmente usando los métodos sintéticos y

esquemas de reacción descritos en la presente descripción, o usando otros reactivos y métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las síntesis representativas de los compuestos de la presente descripción se describen en los esquemas a continuación y en los ejemplos particulares que siguen.

Ejemplos

I. Abreviaturas

Se usan ciertas abreviaturas y acrónimos para describir los detalles experimentales. Si bien un experto en la técnica entendería la mayoría de estas, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos

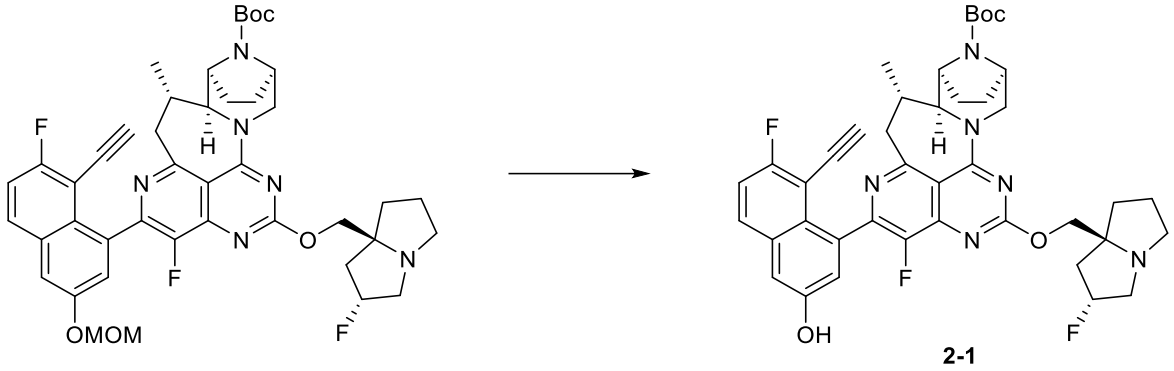
Abreviatura	Significado
°C	grado(s) Celsius
µg o ug	microgramo(s)
µl o ul	microlitro(s)
µm o um	micrón(es)
µmol o umol	micromol(es)
ACN	acetonitrilo
ac.	Acuoso
9 BBN	9-borabiciclo [3.3.1] nonano
Boc	terc-butoxicarbonilo
br s	amplio singulete
cataCXium A Pd G3	mesilato[(di(1-adamantil)-n-butilfosfina)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (CAS # 1651823-59-4)
Cbz	benciloxicarbonilo
CPhos Pd G3	Metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2′, 6′-bis (N,N-dimetilamino) -1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)] paladio(II) (CAS núm. 1447963-73-6)
D	doblete

DCM	diclorometano
Dd	doblete de dobletes
Ddd	doblete de doblete de dobletes
Ddt	doblete de doblete de tripletes
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilamiopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMP	Peryodinano de Dess-Martin
DMSO	sulfóxido de dimetilo
Dt	doblete de tripletes
Et	etilo
EtOAc o EA	acetato de etilo
G	gramo(s)
H	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato azabenzotriazol tetrametil uronio
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
Hz	hertz
^{i}Pr	isopropilo
J	constante de acoplamiento
KHMDS	potasio bis(trimetilsilil)amida
KOAc	acetato de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
LCMS	espectrometría de masa de cromatografía de líquidos
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
M	multiplete
M	Molaridad
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
Mg	miligramo(s)
MHz	megahertz
Min	minuto(s)
Ml	mililitro(s)
Mm	milímetro(s)
Mmol	milimoles(s)
MOMO o OMOM	metoximetoxi
NaOMe	metóxido de sodio
n-BuLi	n-butillitio

NMR	resonancia magnética nuclear
OSEM	2-(trimetilsilil)etoximetoxi
OTf	trifluorometanosulfonato
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (CAS # 72287-26-4)
PE	Éter de petróleo
Piv	Pivaloílo
Qd	cuarteto de dobletes
Ta	temperatura ambiente
S	singlete
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
T	triplete
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	terc-butildimetilsililo
TBSCl	cloruro de terc-butildimetilsililo
^{t}Bu	terc-butilo
Td	triplete de dobletes
TES	trietilsilano
TF_2O o Tf_2O	anhídrido trifluorometanosulfónico
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsililo
TMS	trimetilsililo
Tt	triplete de tripletes
v/v	volumen/volumen
Wt	Peso
Δ	partes por millón en referencia al pico de solvente residual no deuterado

II. Intermedios

Intermedio 2-1: (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo

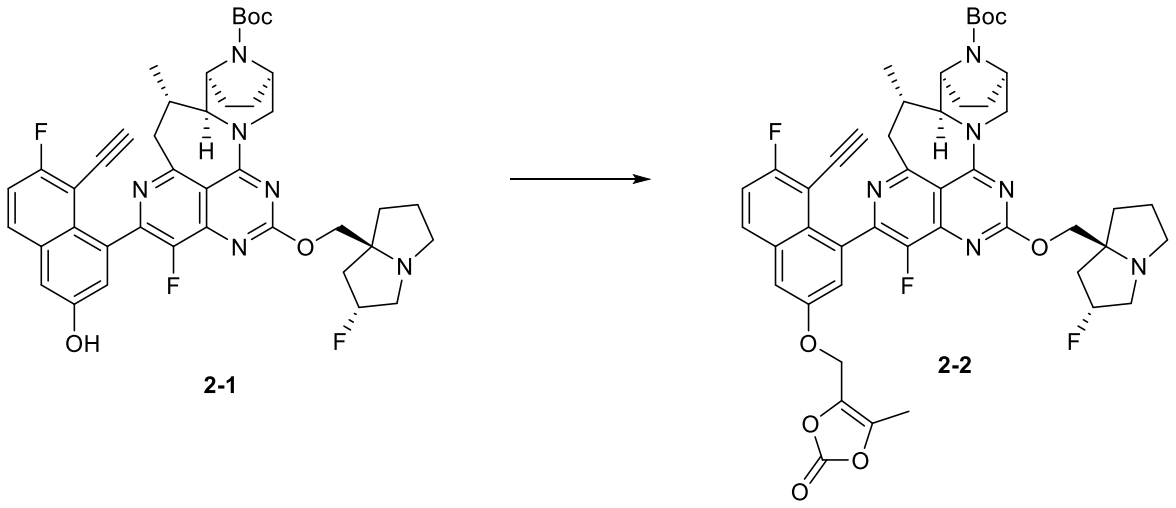


2-1

La solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 0,287 ml, 1,15 mmol) se añadió gota a gota a la solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,191 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo comparativo 64** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036) en DCM (4 ml) a 0 ˚C. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se inactivó con 10 ml de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH en DCM, 0-10 %) para dar el **Intermedio 2-1.** LCMS: 741,2.

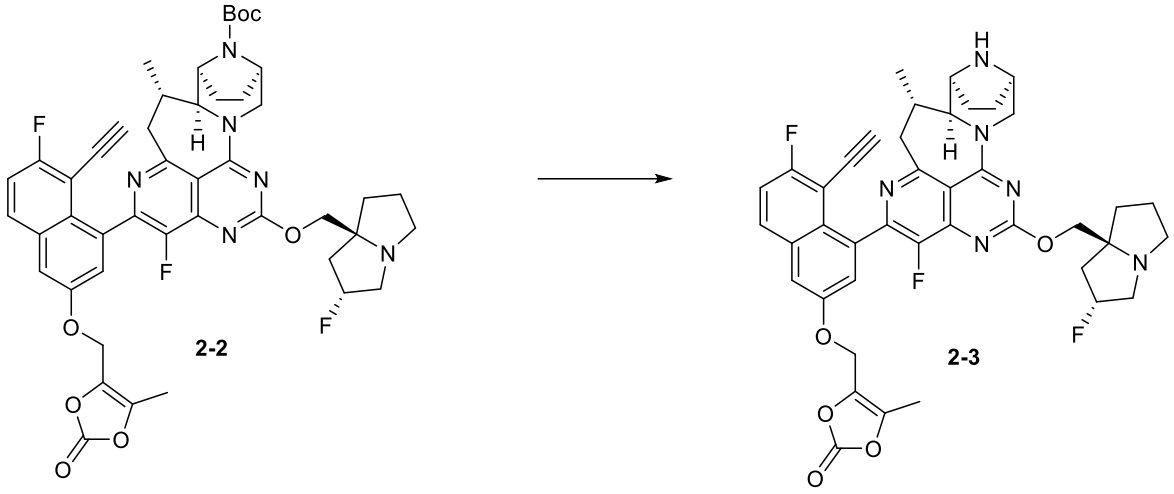
Intermedio 2-2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-

4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo



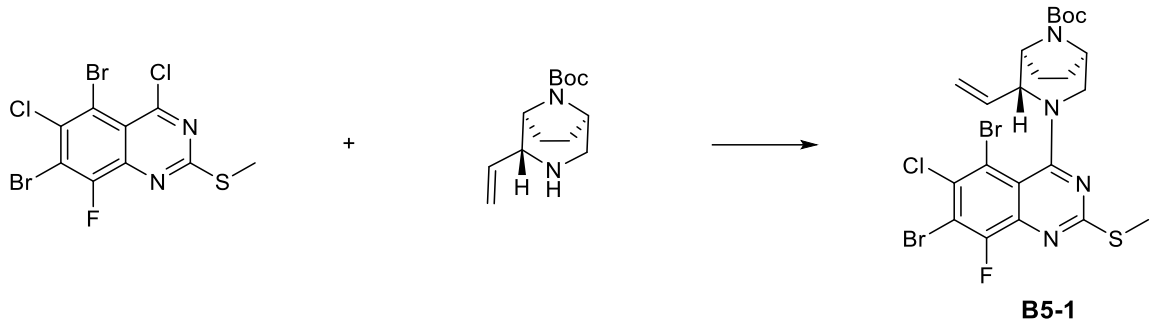
Se añadieron secuencialmente PPh_3 (46 mg, 0,176 mmol) y DIAD (0,0532 ml, 0,27 mmol) a la solución del **Intermedio 2-1** (100 mg, 0,135 mmol) en THF a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió 4-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (26,3 mg, 0,202 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH en DCM, 0-10 %) para dar el **Intermedio 2-2.** LCMS: 853,2.

Intermedio 2-3: 4-(((5-etinil-6-fluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-2-il)naftalen-2-il)oxi)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



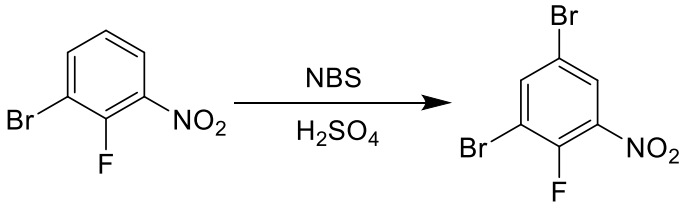
A una solución agitada vigorosamente del **Intermedio 2-2** (80 mg, 0,094 mmol) en DCM anhidro (2 ml) se añadieron secuencialmente 2,6-lutidina (60,3 mg, 0,563 mmol) y TMSOTf (125 mg, 0,563 mmol) a 0 ˚C bajo atmósfera de N_2. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 hora. La reacción se inactivó en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo del **Intermedio 2-3**, que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LCMS: 753,1.

Intermedio B5-1: (1S,2R,5R)-3-(5,7-dibromo-6-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)quinazolin-4-il)-2-vinil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



B5-1

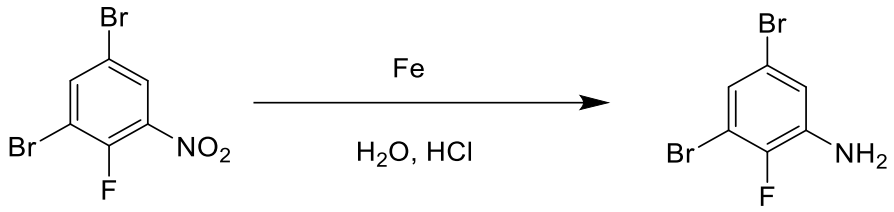
El **Intermedio B5-1** se sintetizó de manera similar al **Intermedio C2-10** usando (1S,2R,5R)-2-vinil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo intermedio (preparado de acuerdo con el **Intermedio comparativo 27-5** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036 y reproducida más abajo) en lugar de (1S,2R,5R)-2-alil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo intermedio. LCMS: 623,1.



C2-1

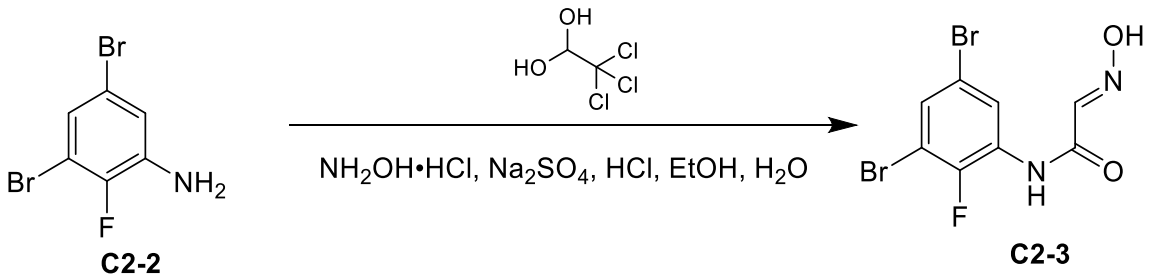
A una solución de 1-bromo-2-fluoro-3-nitro-benceno (250,0 g, 1136,3 mmol, 1,0 equiv.) en H_2SO_4 (70 ml) se añadió NBS (202,2 g, 318,19 mmol, 1,0 equiv.) a 25 °C. La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se enfrió a 25 °C y se inactivó con agua helada (2000 ml), se extrajo con EA (3 x 1000 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía

ultrarrápida de gel de sílice (PE/EA = 10/1) para dar el **Intermedio C2-1**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (dd, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 5,5 Hz, 1H).



C2-1 **C2-2**

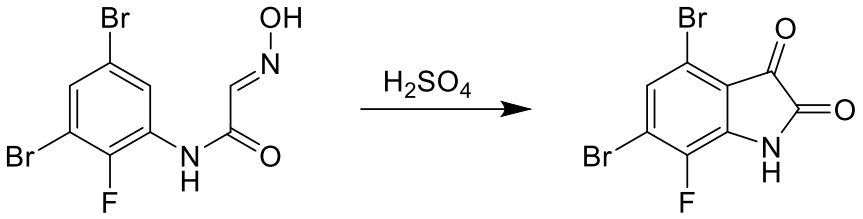
A una solución del **Intermedio C2-1** (230,0 g, 768,9 mmol, 1,0 equiv.) y Fe (129,2 g, 2306,9 mmol, 3,0 equiv.) en H_2O (100 ml) se añadió HCl conc. (400 ml) a 25 °C. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a 25 °C y se diluyó con agua helada (1000 ml). Después de la filtración, la torta de filtración se lavó con EA (600 ml), después el filtrado se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el **Intermedio C2-2**. LCMS: 269,9.



C2-2 **C2-3**

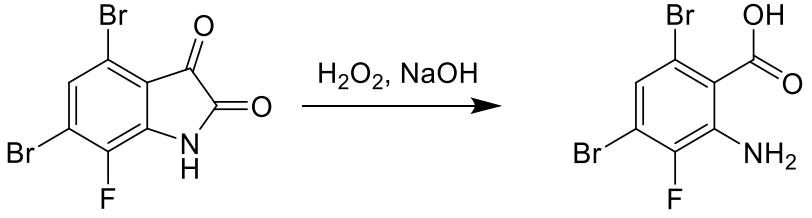
A una solución de 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol (193,6 g, 1171,0 mmol, 1,5 equiv.), Na_2SO_4 (889,4 g, 6,2 mol, 8,0 equiv.) y NH_2OH•HCl (189,8 g, 2732,3 mmol, 3,5 equiv.) en H_2O (900 ml) se añadió una mezcla del **Intermedio**

C2-2 (210,0 g, 780,6 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (135 ml) y *con.* HCl (18 ml) y H_2O (450 ml) a 50 °C. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla resultante se enfrió a 25 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el **Intermedio C2-3**. LCMS: 340,8.



C2-3 **C2-4**

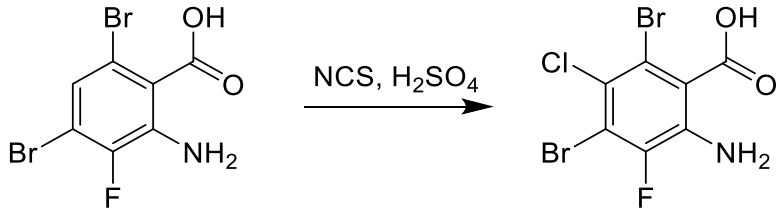
A una solución agitada de H_2SO_4 (150 ml) se le añadió el **Intermedio C2-3** (195,0 g, 573,5 mmol, 1,0 equiv.) a 50 °C, después, la mezcla se calentó agitada a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C y se inactivó con agua helada (600 ml). Después de la filtración, y la torta de filtración se lavó con agua (3 x 200 ml). El sólido se concentró a presión reducida para producir el **Intermedio C2-4**. LCMS: 323,9.



C2-4 **C2-5**

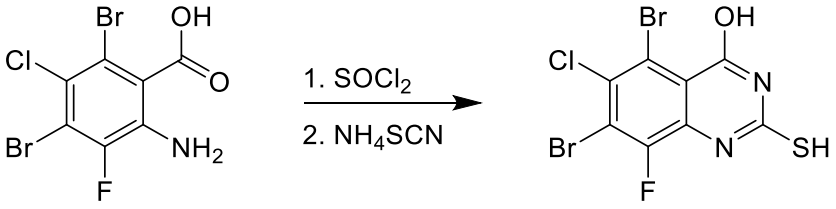
A una solución del **Intermedio C2-4** (20,0 g, 61,9 mmol, 1,0 equiv.) en NaOH (2,0 M, 309,6 ml, 10,0 equiv.) se añadió H_2O_2 (35,1 g, 309,6 mmol, 30 % de pureza,

5,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se ajustó a un *p*H 2 con 1,0 M HCl (200 ml). Después de la filtración, la torta de filtración se lavó con agua (3 x 200 ml). El sólido se concentró a presión reducida para dar el **Intermedio C2-5**. LCMS: 313,8.



C2-5 **C2-6**

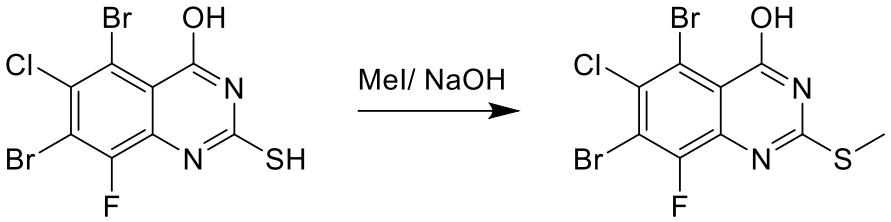
A una solución del **Intermedio C2-5** (22,0 g, 70,3 mmol, 1,0 equiv.) en H_2SO_4 (100 ml) se añadió NCS (18,7 g, 140,6 mmol, 2,0 equiv.) a 25 °C. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O helada (300 ml). Después de la filtración, la torta de filtración se lavó con agua (3 x 100 ml). El sólido se concentró a presión reducida para dar el **Intermedio C2-6**. LCMS: 347,8.



C2-6 **C2-7**

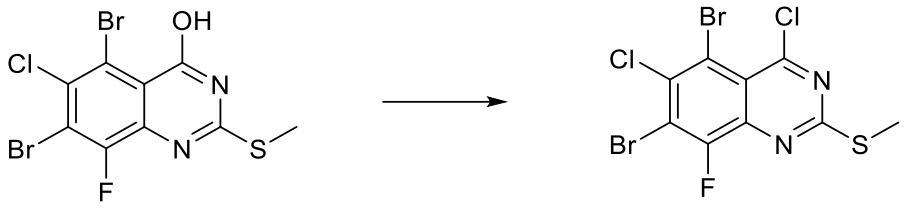
A una solución del **Intermedio C2-6** (8,0 g, 23,0 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (40 ml) se añadió $SOCl_2$ (16,4 g, 138,2 mmol, 6,0 equiv.) y DMF (168 mg,

2,3 mmol, 0,1 equiv.), la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla resultante se enfrió a 25 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetona (40 ml) y se añadió NH_4SCN (2,6 g, 34,5 mmol, 1,5 equiv.) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 ℃ durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con H_2O (100 ml) y NaOH al 10 % (30 ml), después, el sólido se trituró con MeOH (50 ml) y ACN (50 ml) para dar el **Intermedio C2-7**.



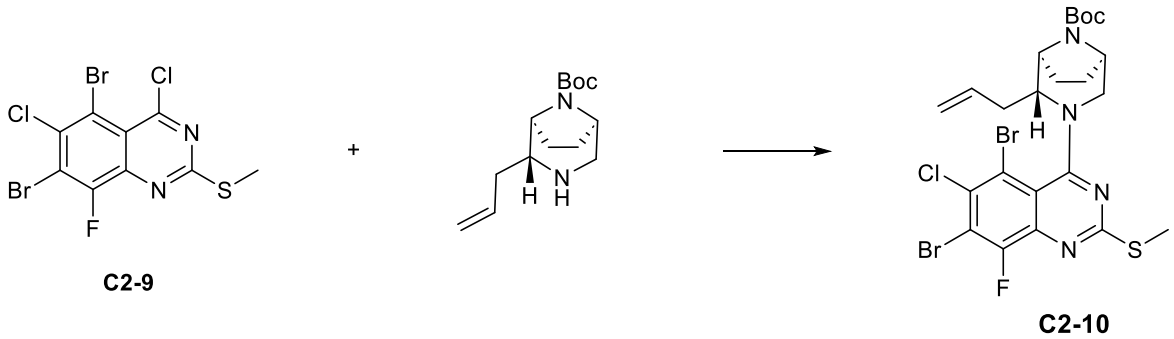
C2-7 **C2-8**

A una mezcla del **Intermedio C2-7** (1,0 g, 1,0 g, 1,0 equiv.) en MeOH (20 ml) y H_2O (10 ml) se añadió NaOH (206 mg, 5,1 mmol, 2,0 equiv.) y MeI (731 mg, 5,1 mmol, 2,0 equiv.) a 25 °C, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla resultante se ajustó a un *p*H = 6 con 1N HCl. Después de la filtración, la torta de filtración se lavó con agua (3 x 50 ml). El sólido se recogió y se purificó mediante trituración con MeOH (50 ml) y ACN (50 ml) a 25 °C para producir este producto. Esta reacción se repitió durante trece veces para producir el **Intermedio C2-8**. LCMS: 400,90.



C2-8 **C2-9**

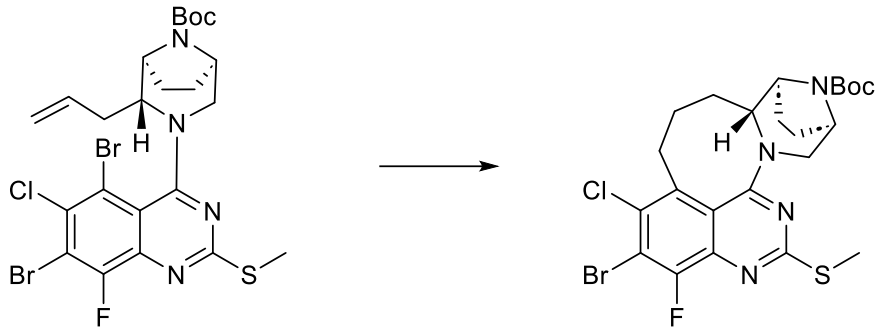
Se añadió gota a gota DIPEA (0,210 ml, 1,17 mmol) a la suspensión del **Intermedio C2-8** (157 mg, 0,390 mmol) en $POCl_3$ (0,365 ml, 3,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los componentes volátiles se evaporaron al vacío para dar el producto crudo del **Intermedio C2-9**, que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LCMS: 420,9.



C2-9 **C2-10**

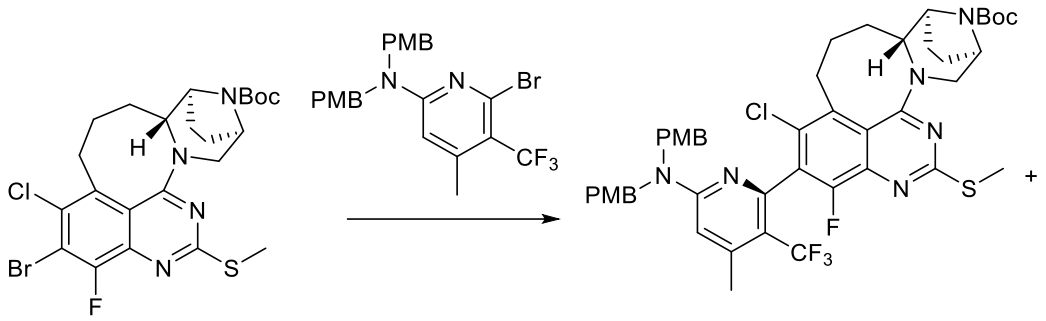
(1S,2R,5R)-2-alil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,793 mmol, se sintetizó de acuerdo con el **Intermedio comparativo 75-5** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036, descrita más abajo) y DIPEA (0,690 ml, 3,96 mmol) se añadieron secuencialmente a la solución del **Intermedio C2-9** (334 mg, 0,793 mmol) en DCM (4 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y

se agitó durante 12 horas. Los componentes volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, EtOAc-hexanos al 0-70 %) para dar el **Intermedio C2-10**. LCMS: 637,1.

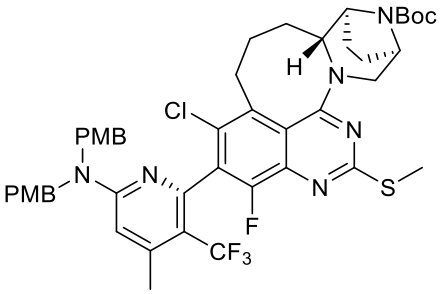


C2-10 **C2-11**

A una solución agitada vigorosamente del **Intermedio C2-10** (150 mg, 2,36 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano anhidro (2 ml) se añadió la solución de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (0,50 M en tetrahidrofurano, 0,587 ml, 0,293 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 50 ºC durante 0,5 hora antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente. La solución se transfirió a un vial de reacción que contenía $Pd(dppf)Cl_2$ (19,5 mg, 0,0236 mmol), fosfato de potasio (150 mg, 0,708 mmol) y agua desgasificada (0,5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 10 minutos antes de enfriarse hasta temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica se recogió y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 50 % en hexanos) para dar el **Intermedio C2-11**. LCMS: 557,1.



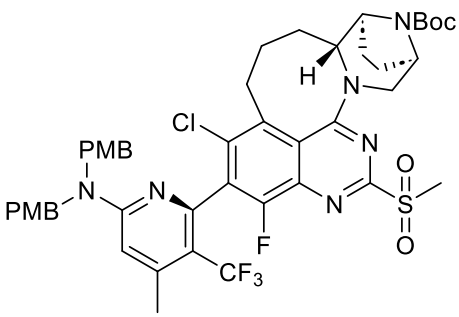
C2-11 **C2-12**



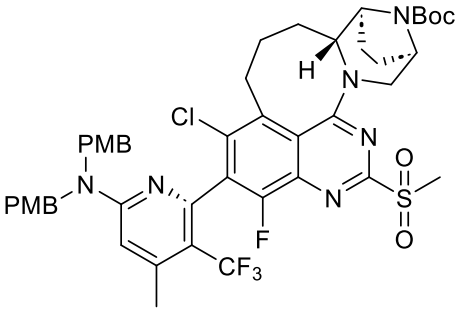
3-1

Se añadió gota a gota una solución de complejo de cloruro de litio de cloruro de isopropilmagnesio (0,05 ml, 0,065 mmol, 1,30 mol/l) a la solución del **Intermedio C2-11** (30 mg, 0,0538 mmol) en THF seco a -78 ˚C bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 15 minutos antes de añadir gota a gota la solución de ZnCl2 en 2-metiltetrahidrofurano (1,9 mol/l, 0,0368 ml, 0,0699 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 10 minutos y se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante otros 20 minutos. La solución se transfirió a un vial que contenía 6-bromo-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (29,3 mg, 0,0591 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3,79 mg, 0,0054 mmol) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió agua (3 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml),

se secó con Na_2SO_4, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 80 % de acetato de etilo en hexanos) para dar la mezcla inseparable del **Intermedio C2-12** y el **Intermedio 3-1.** LCMS: 893,4.

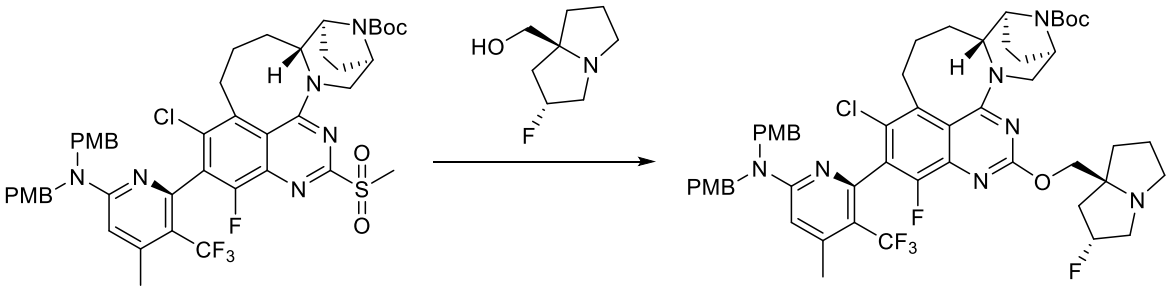


C2-13



3-2

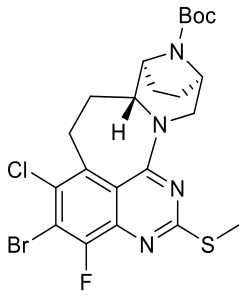
Se añadió m-CPBA (77 %, 14,4 mg, 0,644 mmol) a la solución del **Intermedio C2-12** y el **Intermedio 3-1** (23 mg, 0,0257 mmol) en DCM (0,5 ml) a 0 ˚C. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 80 % en hexanos) para dar el **Intermedio C2-13** (eluído más rápidamente, LCMS: 925,3) y el **Intermedio 3-2** (eluído más lentamente, LCMS: 925,3).



C2-13 **C2-14**

Se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en tetrahidrofurano, 10,8 µl, 10,8 µmol) a través de una jeringa a una mezcla agitada del **Intermedio C2-13** (5 mg, 5,4 µmol), (2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizina-7a(5*H*)-metanol (2,58 mg, 16,2 µmol) y tetrahidrofurano (0,5 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos, se añadieron secuencialmente acetato de etilo (3 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo del **Intermedio C2-14**. LCMS: 1004,3.

Intermedio B5-2: (1S,4R,14aR)-11-bromo-12-cloro-10-fluoro-8-(metiltio)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo



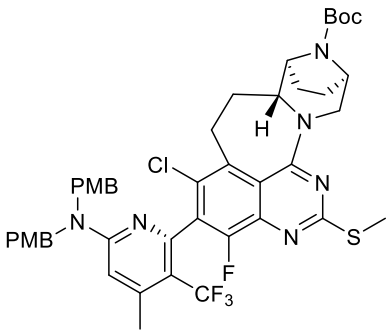
B5-2

El **Intermedio B5-2** se sintetizó de manera similar al **Intermedio C2-11** usando el **Intermedio B5-1** en lugar del **Intermedio C2-10**. LCMS: 543,3, 545,2.

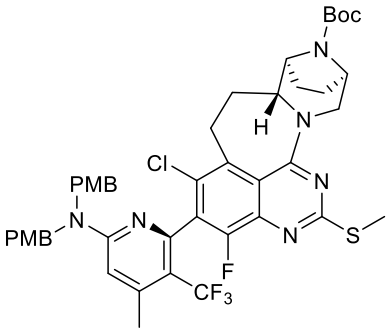
Intermedio B5-3: (1S,4R,14aR)-11-((S)-6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-12-cloro-10-fluoro-8-(metiltio)-

1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo

Intermedio B6-1: (1S,4R,14aR)-11-((R)-6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-12-cloro-10-fluoro-8-(metiltio)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo



B5-3

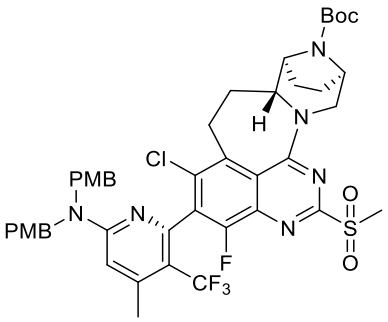


B6-1

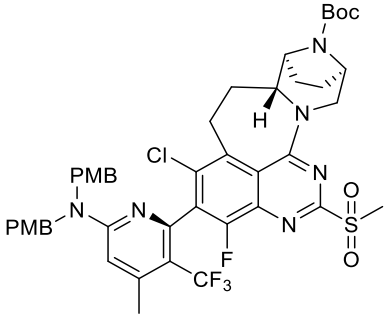
La mezcla del **Intermedio B5-3** y el **Intermedio B6-1** se sintetizó de manera similar al **Intermedio C2-12** y el **Intermedio 3-1** usando el **Intermedio B5--2** en lugar del **Intermedio C2-11**. LCMS: 879,5.

Intermedio B5-4: (1S,4R,14aR)-11-((S)-6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-12-cloro-10-fluoro-8-(metilsulfonil)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo

Intermedio B6-2: (1S,4R,14aR)-11-((R)-6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-12-cloro-10-fluoro-8-(metilsulfonil)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo



B5-4



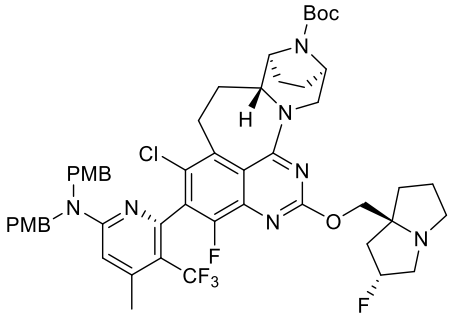
B6-2

La mezcla del **Intermedio 5-4** y el **Intermedio B6-2** se sintetizó de manera similar al **Intermedio C2-13** y el **Intermedio 3-2** usando el **Intermedio B5-3** y el **Intermedio B6-1** en lugar del **Intermedio C2-12** y el **Intermedio 3-1**. LCMS: 911,4.

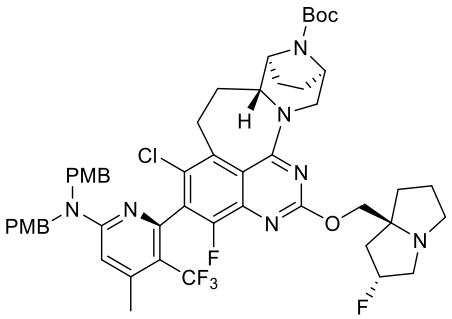
Intermedio B5-5: (1S,4R,14aR)-11-((S)-6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-12-cloro-10-fluoro -8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo

Intermedio B6-3: (1S,4R,14aR)-11-((R)-6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-12-cloro-10-fluoro -8-(((2R,7aS)-2-

fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo



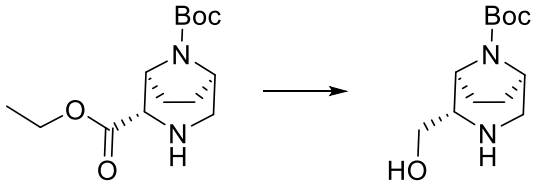
B5-5



B6-3

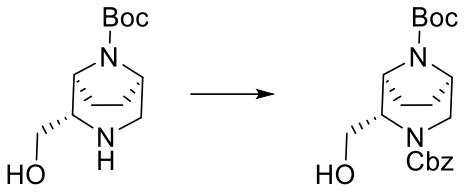
La mezcla del **Intermedio B5-5** y el **Intermedio B6-1** se sintetizó de manera similar al **Intermedio C2-14** usando la mezcla del **Intermedio B5-4** y el **Intermedio B6-2** en lugar del **Intermedio C2-13**. LCMS: 990,3.

Intermedio comparativo 27-5 de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036: (1S,2R,5R)-2-vinil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo.



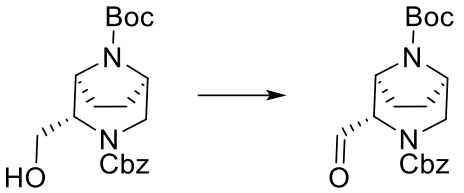
27-1

Se añadió LAH (1,0 M en tetrahidrofurano, 20,0 ml, 20,0 mmol) gota a gota a una solución agitada vigorosamente de (1R,2S,5S)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-2,8-dicarboxilato de 2-etilo de 8-(terc-butilo) (4,00 g, 14,1 mmol) en tetrahidrofurano (40,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante a 0 ºC durante 2 horas antes de inactivarse con sulfato de sodio sólido decahidratado. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar el **Intermedio 27-1** crudo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LCMS: 243,0.



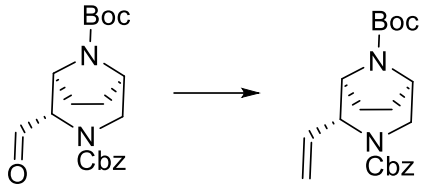
27-1 **27-2**

A una solución agitada vigorosamente del **Intermedio 27-1** (1,50 g, 6,19 mmol) en acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml) se añadió bicarbonato de sodio (1,56 g, 18,6 mmol) en una porción, después se añadió cloroformiato de bencilo (1,32 ml, 9,28 mmol) a la solución lentamente con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La capa orgánica se separó de la mezcla de reacción. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica se recogió y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 50 % en hexanos**)** para dar el **Intermedio 27-2.** LCMS: 376,8 $[M+H]^+$, 399,1 $[M+Na]^+$.



27-2 **27-3**

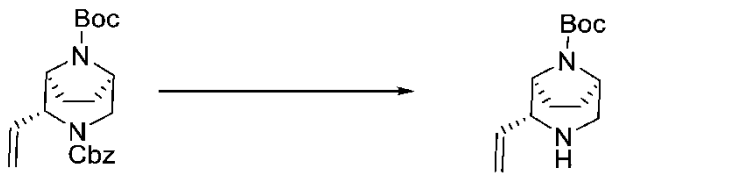
A una solución agitada vigorosamente del **Intermedio 27-2** (2,01 g, 5,30 mmol) en diclorometano (25 ml) bajo nitrógeno se añadió peryodinano de Dess Martin (2,49 g, 5,80 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas antes de añadir bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de ge del de sílice (acetato de etilo al 0 % a 50 % en acetato de etilo en hexanos**)** para dar el **Intermedio 27-3.** LCMS: 375,0.



27-3 **27-4**

A una solución agitada vigorosamente de bromuro de metiltrifenilfosfonio (4,99 g, 14,0 mmol) en tetrahidrofurano (22 ml) a temperatura ambiente se añadió solución de KHMDS (1,0 M en tetrahidrofurano, 14,0 ml, 14,0 mmol) gota a gota para producir una solución. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se enfrió hasta -78 °C después de lo cual se añadió gota a gota una solución del **Intermedio 27-3**

(1,74 g, 4,65 mmol) en tetrahidrofurano (22 ml) durante 20 minutos. Se permitió calentar gradualmente la solución resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se inactivó con metanol (40 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de ge del de sílice (acetato de etilo al 0 % a 40 % en hexanos**)** para dar el **Intermedio 27-4.** LCMS: 395,1 $[M+Na]^+$.

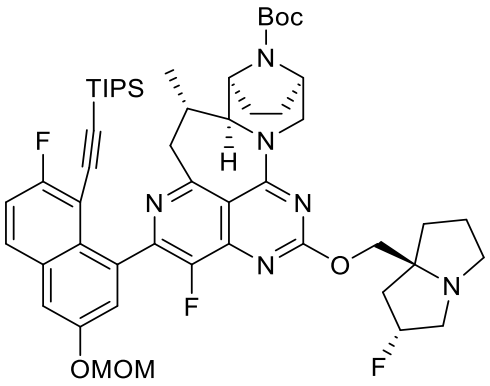


27-4 **Intermedios comparativos 27-5**

A una solución agitada vigorosamente de acetato de paladio(II) (9,5 mg, 0,0426 mmol) en diclorometano (5,3 ml), se añadió silano de trietilo (0,27 ml, 1,70 mmol) gota a gota, seguido de la adición de trietilamina (0,12 µl, 0,851 µmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de la solución del **Intermedio 27-4** (317 mg, 0,851 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 90 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de

gel de sílice (acetato de etilo al 0 % a 100 % en hexanos después 0 % a 20 % de metanol en diclorometano**)** para dar el **Intermedio comparativo 27-5.** LCMS: 238,9.

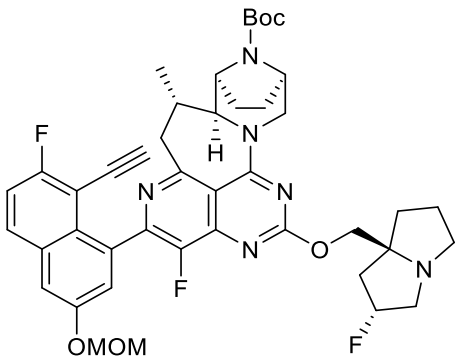
Intermedio 7-1: (5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo



7-1

El **Intermedio 7-1** se sintetizó de manera similar al **Intermedio comparativo 13-10** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036, usando el **Intermedio comparativo 64-4** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813 en lugar del **Intermedio comparativo 13-9** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813 y usando ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol en lugar de ((2*R*,7a*R*)-2-fluoro-6 -metilentetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(*5H*)-il)metanol. LCMS: 941,9.

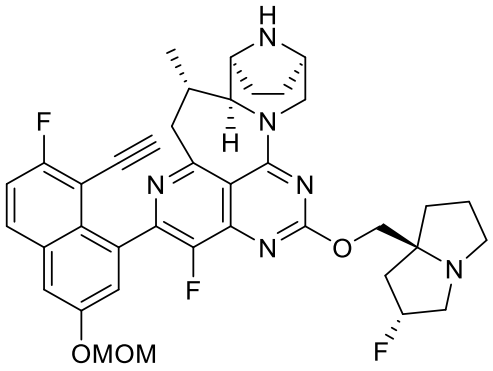
Intermedio 7-2: (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo



7-2

El **Intermedio 7-2** se sintetizó de manera similar al **Intermedio comparativo 13-11** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036, usando el **Intermedio comparativo 7-1** en lugar del **Intermedio comparativo 13-10** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813. LCMS: 785,2.

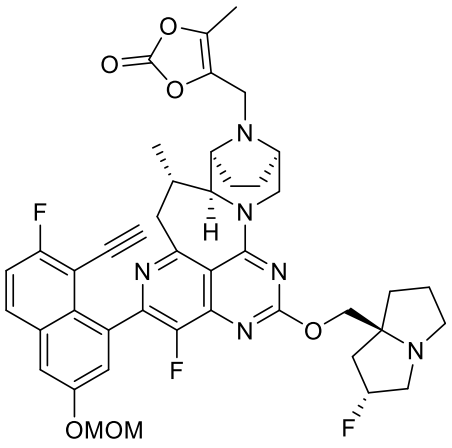
Intermedio 7-3: (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno



7-3

El **Intermedio 7-3** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 2-3** usando el **Intermedio 7-2** en lugar del **Intermedio 2-2**. LCMS: 685,2.

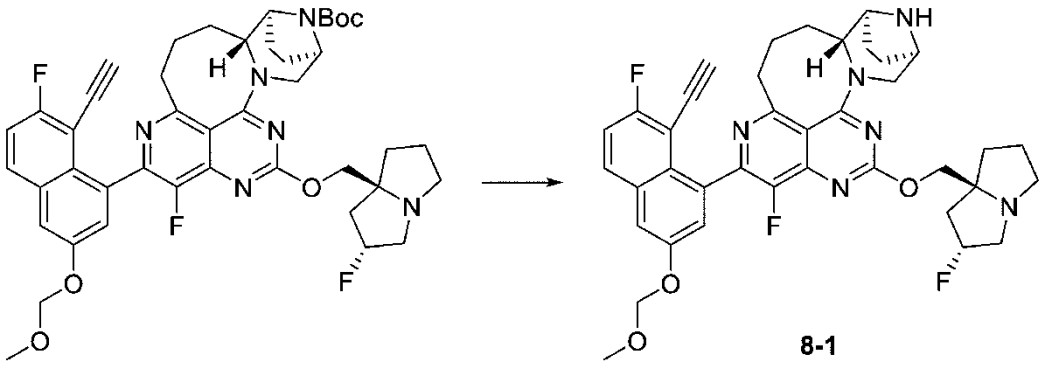
Intermedio 7-4: 4-(((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



7-4

El **Intermedio 7-4** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 2** usando el **Intermedio 7-3** en lugar del **Intermedio 2-3.** LCMS: 797,1.

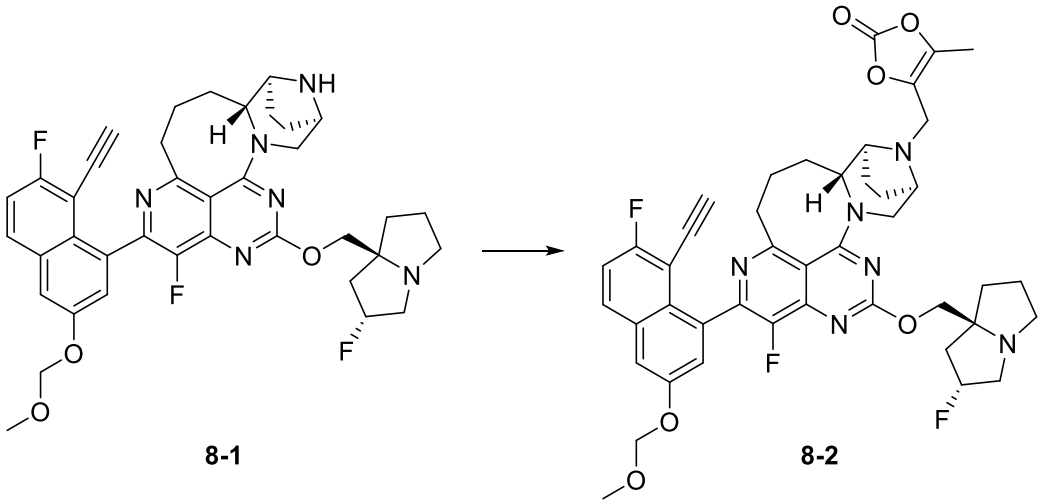
Intermedio 8-1: (6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftaleno



Intermedio comparativo 75-11

El **Intermedio 8-1** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-5** usando **el Intermedio comparativo 75-11** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036, en lugar del **Intermedio 11-4**. LCMS: 685,2.

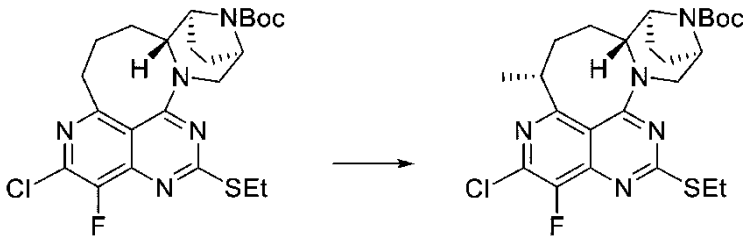
Intermedio 8-2: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



8-1 8-2

El **Intermedio 8-2** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-6** usando el **Intermedio 8-1** en lugar del **Intermedio 11-5**. LCMS: 797,3.

Intermedio 11-1: (4R,6aR,7S,10R)-2-cloro-13-(etiltio)-1-fluoro-4-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftaleno-15-carboxilato de terc-butilo

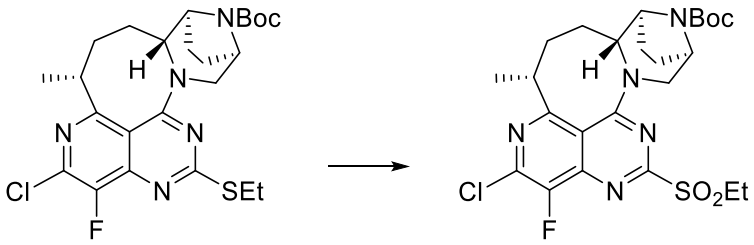


Intermedio comparativo 75-7 11-1

Se añadió una solución de complejo de cloruro de litio de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio (1,0 M en tetrahidrofurano/tolueno, 113 ml, 110 mmol)

durante 10 minutos a través de una jeringa al **Intermedio comparativo 75-7** agitado vigorosamente de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicado como US 2023/0374036 (11,1 g, 22,5 mmol) a -20 °C, y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 5 horas, la mezcla resultante se enfrió hasta -30 °C, y se añadió yodometano (9,84 µl, 158 mmol) durante 3 minutos a través de una jeringa. Se añadió una solución de complejo de di(cloruro de litio) de cianuro de cobre(I) (1,0 M en tetrahidrofurano, 2,25 ml, 2,3 mmol) a través de una jeringa. Después de 2 minutos, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 165 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron secuencialmente agua (40 ml), salmuera (100 ml), solución de amoníaco acuosa (30 % en peso, 15 ml), dietil éter (150 ml), acetato de etilo (1,5 l) y agua (1,0 l). La mezcla resultante se filtró y el filtrado bifásico se agitó. La capa acuosa se extrajo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 15 % en hexanos**)** para dar el **Intermedio 11-1.** LCMS: 508,2.

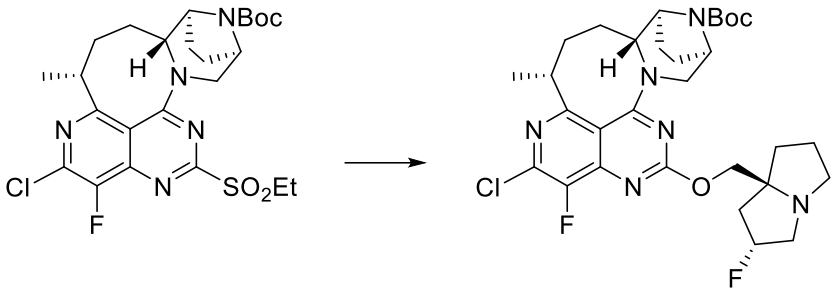
Intermedio 11-2: (4R,6aR,7S,10R)-2-cloro-13-(etilsulfonil)-1-fluoro-4-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftaleno-15-carboxilato de terc-butilo



11-1 **11-2**

Se añadió perácido 3-clorobenzoico (77 % en peso, 6,63 g, 30 mmol) en tres porciones iguales durante 4 minutos a una solución agitada vigorosamente del **Intermedio 11-1** (7,15 g, 14,1 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C. Después de 1 minuto, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 45 minutos, la mezcla resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 55 % en hexanos) para dar el **Intermedio 11-2**. LCMS: 540,1.

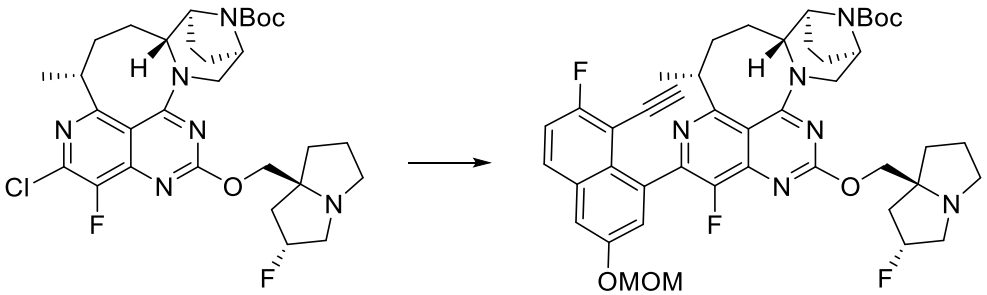
Intermedio 11-3: (4R,6aR,7S,10R)-2-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftaleno-15-carboxilato de terc-butilo



11-2 **11-3**

Se añadió una solución de bis(trimetilsililamida) de litio (1,0 M en tetrahidrofurano, 14,6 ml, 15 mmol) durante 3 minutos a través de una jeringa a una mezcla agitada vigorosamente del **Intermedio 11-2** (6,32 g, 11,7 mmol), ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol (2,33 g, 14,6 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (25 ml) a 0 °C. Después de 80 minutos, se añadió secuencialmente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml), solución acuosa saturada de carbonato de sodio (15 ml), dietil éter (200 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con una mezcla de agua y salmuera (1:1 v: v, 75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (metanol al 0 a 6 % en diclorometano) para dar el **Intermedio 11-3.** LCMS: 605,3.

Intermedio 11-4: (4R,6aR,7S,10R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftaleno-15-carboxilato de terc-butilo

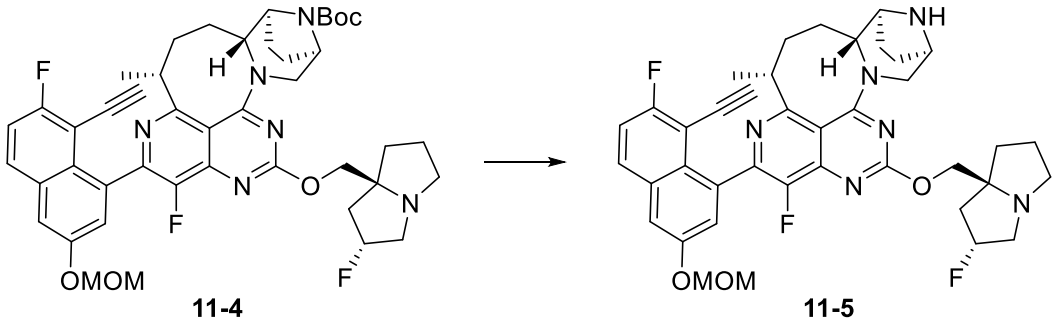


11-3 **11-4**

La solución acuosa de fosfato de potasio (2,0 M, 13,9 ml, 28 mmol) se añadió a través de una jeringa a una mezcla agitada vigorosamente del **Intermedio 11-3** (5,59 g, 9,24 mmol), 2-[2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1-naftil]etinil)triisopropilsilano (5,68 g, 11,1 mmol), metanosulfonato de [(di(1-adamantil)-butilfosfina)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (336 mg, 462 µmol), y tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó hasta 70 °C. Después de 80 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron secuencialmente dietil éter (200 ml) y acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en *N*,*N*-dimetilformamida (20 ml), se añadió 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (973 µl, 9,24 mmol) a través de una jeringa y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Se añadió fluoruro de cesio (14,0 g, 92,4 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 50 °C. Después de 40 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron secuencialmente dietil éter (500 ml), acetato de etilo (50 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y solución saturada de carbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 × 400 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por

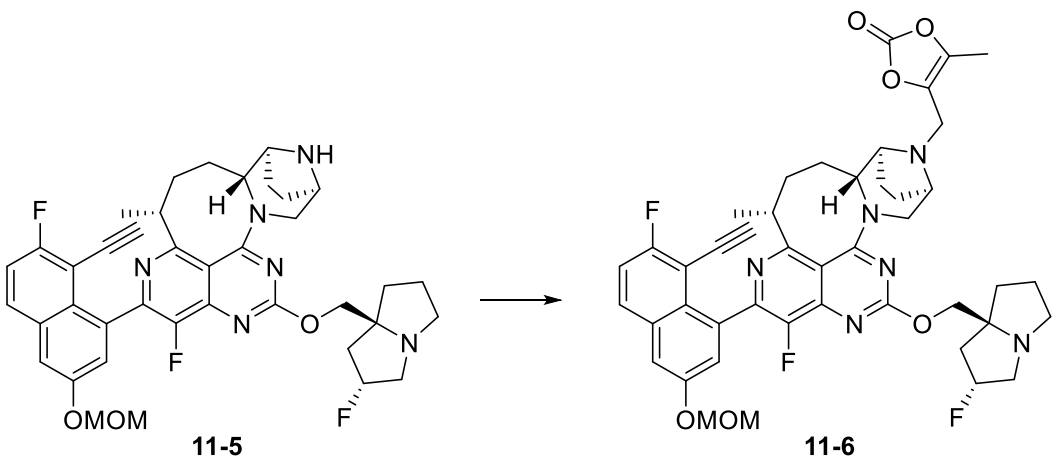
cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (metanol al 0 a 6 % en diclorometano) para dar el **Intermedio 11-4.** LCMS: 799,2.

Intermedio 11-5: (4R,6aR,7S,10R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftaleno



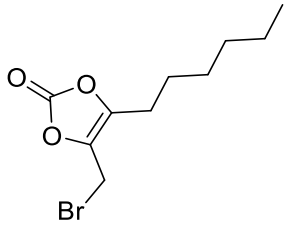
Se añadió trifluorometanosulfato de trimetilsililo (2,51 µl, 13,8 mmol) durante 3 minutos a través de una jeringa a una mezcla agitada vigorosamente del **Intermedio 11-4** (7,37 g, 9,23 mmol), 2,6-lutidina (1,72 ml, 14,8 mmol) y diclorometano (14 ml) a 0 °C. Después de 40 minutos, se añadió metanol (10 ml) a través de una jeringa y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 10 minutos, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (0 a 34 % [8:1 etanol: solución acuosa de amoníaco al 30 %] en diclorometano) para dar el **Intermedio 11-5**. LCMS: 699,2.

Intermedio 11-6: 4-(((4R,6aR,7S,10R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



Se añadió 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (9,5 µl, 86 µmol) durante 1 minuto a través de una jeringa a una mezcla vigorosamente agitada del **Intermedio 11-5** (50,0 mg, 71,6 µmol), carbonato de potasio (237 mg, 1,72 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (0,40 ml) a 0 °C. Después de 100 minutos, se añadió lentamente ácido acético (246 µl, 4,29 mmol) a través de una jeringa y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (ácido cético al 0,1 % en acetonitrilo/agua) para dar el **Intermedio 11-6.** LCMS: 811,1.

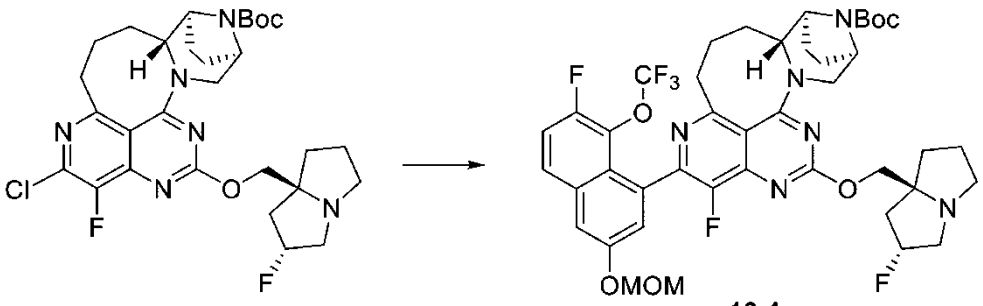
Intermedio 16-1: 4-(bromometil)-5-hexil-1,3-dioxol-2-ona



16-1

El **Intermedio 16-1** se sintetizó de manera similar a la 4-(bromometil)-5-butil-1,3-dioxol-2-ona (*Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1161) usando cloruro de heptanoílo en lugar de cloruro de pentanoílo. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,18 (s, 2H), 2,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,68– 1,58 (m, 2H), 1,40 – 1,26 (m, 6H), 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

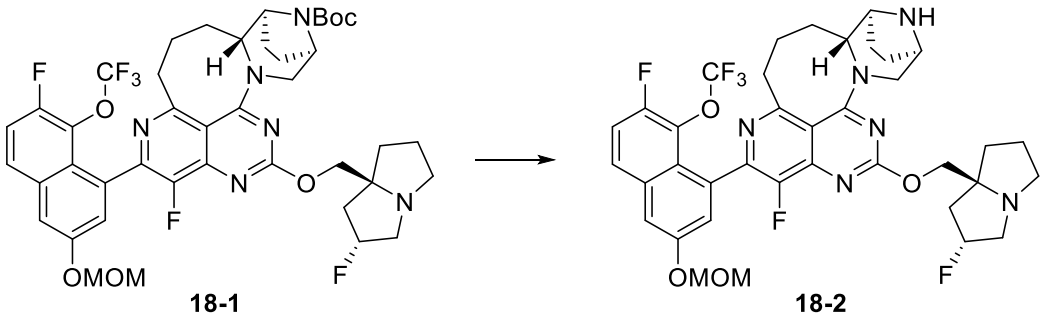
Intermedio 18-1: (6aR,7S,10R)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((trifluorometoxi)naftalen-1-il)-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftaleno-15-carboxilato de terc-butilo



Intermedio comparativo 75-9 **18-1**

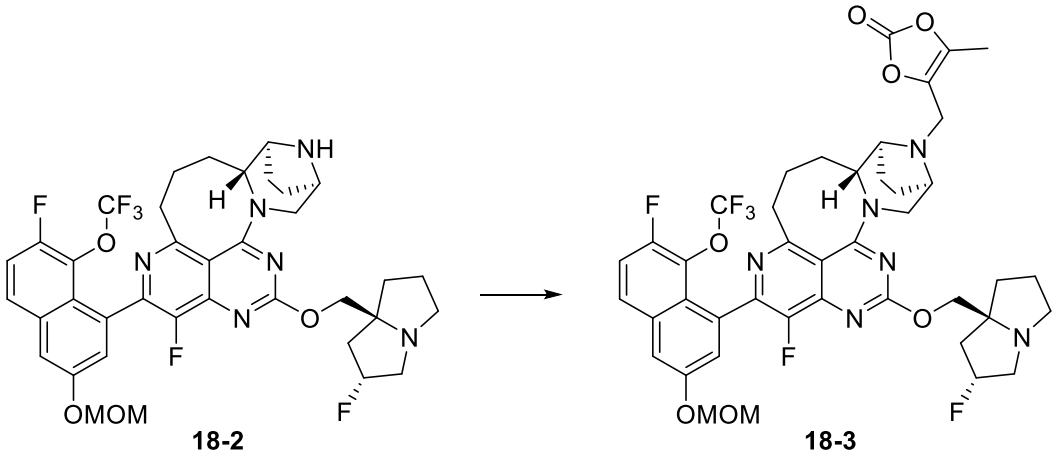
La solución acuosa de fosfato de potasio (2,0 M, 8,25 ml, 17 mmol) se añadió a través de una jeringa a una mezcla agitada vigorosamente del **Intermedio comparativo 75-9** (3,25 g, 5,50 mmol), 2-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(trifluorometoxi)naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Intermedio comparativo** 7-5 de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036, 2,29 g, 5,50 mmol), metanosulfonato de [(di(1-adamantil)-butilfosfina)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (200 mg, 275 µmol), y 2-metiltetrahidrofurano (15,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó hasta 80 °C. Después de 150 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron secuencialmente dietil éter (200 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (metanol al 0 a 5 % en diclorometano) para dar el **Intermedio 18-1.** LCMS: 845,3.

Intermedio 18-2: (6aR,7S,10R)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((trifluorometoxi)naftalen-1-il)-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftaleno



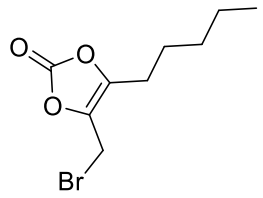
El **Intermedio 18-2** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-5** usando el **Intermedio 18-1** en lugar del **Intermedio 11-4** LCMS: 745,3.

Intermedio 18-3: 4-(((6aR,7S,10R)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((trifluorometoxi)naftalen-1-il)-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



Se añadió 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (286 µl, 2,58 µmol) durante 1 minuto a través de una jeringa a una mezcla vigorosamente agitada del **Intermedio 18-2** (1,60 g, 2,15 mmol), carbonato de potasio (7,12 g, 51,5 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (5,0 ml) a 0 °C. Después de 200 minutos, la mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se extrajo con acetonitrilo, se añadió ácido acético (1,0 ml) al filtrado y la mezcla homogénea resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice de fase inversa C18 (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/agua) para dar el **Intermedio 18-3**. LCMS: 857,3.

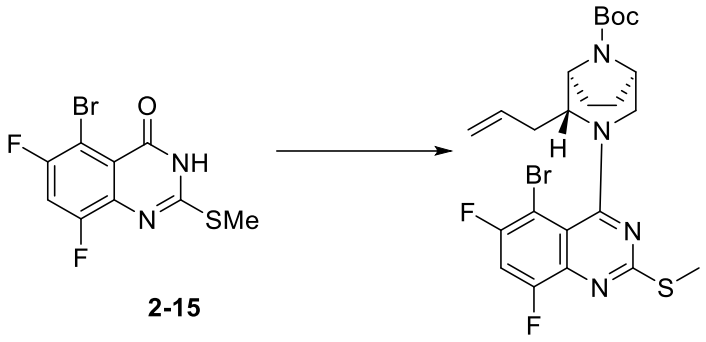
Intermedio 20-1: 4-(bromometil)-5-pentil-1,3-dioxol-2-ona



20-1

El **Intermedio 20-1** se sintetizó de manera similar a la 4-(bromometil)-5-butil-1,3-dioxol-2-ona (*Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1161) usando cloruro de hexanoílo en lugar de cloruro de pentanoílo. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,22 (s, 2H), 2,45 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,70– 1,58 (m, 2H), 1,42 – 1,28 (m, 4H), 0,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

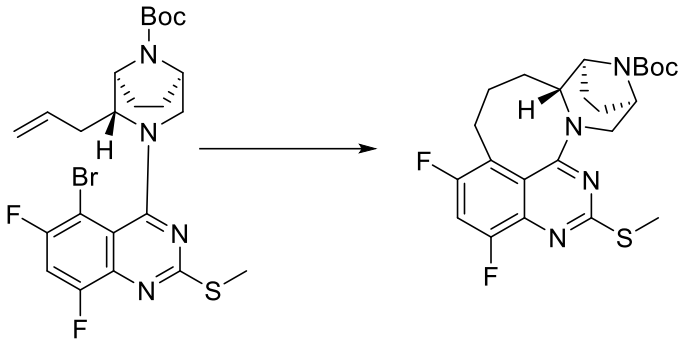
Intermedio 28-1 (1S,2R,5R)-2-alil-3-(5-bromo-6,8-cloro-2-(metiltio)quinazolin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



2-15 **28-1**

A una mezcla de reacción del **Intermedio 2-15** (1,3 g, 4,2 mmol) y hexafluorofosfato de 2- (7-aza-1H-benzotriazole-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (2,48 g, 6,5 mmol) en 25 ml de acetonitrilo se añadió N, N-diisopropiletilamina (2,2 ml, 13 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se le añadió una solución de (1S,2R,5R) -2-alil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (1,07 g, 4,2 mmol) en 5 ml de acetonitrilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 días. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta quedar seca. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, mediante elución con EtOAc/hexano, para producir el **Intermedio 28-1**. LCMS: 543,1.

Intermedio 28-2: (1S,4R,15aR)-10,12-difluoro-8-(metiltio)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azepino[2,3,4-de]azocino[2,3,4-de]quinazolina-16-carboxilato de terc-butilo

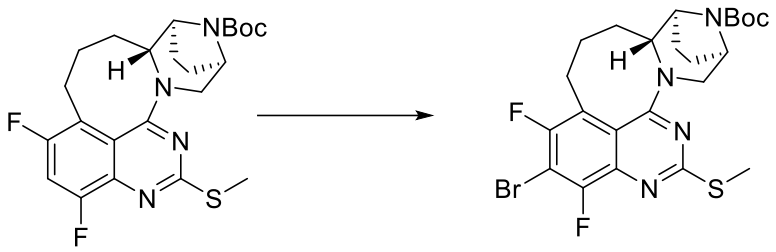


28-1 **28-2**

Una solución del **Intermedio 28-1** (1,0 g, 1,85 mmol; azeotrópico con tolueno 3 x) disuelto en 0,5 M 9-BBN en THF (11,1 ml, 5,55 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora hasta que se consumió el **Intermedio 28-1**. La solución de reacción se enfrió a 0 ˚C mientras se añadió 1,5 M K_3PO_4 (6,2 ml, 9,3 mmol) y, después de 5 minutos de agitación, se añadió cataCXium A Pd G3 (134,91 mg, 185 umol) y THF (22,7 ml) a 0 ˚C. La mezcla resultante se purgó con gas argón durante 15 minutos a temperatura ambiente, después se agitó a 60 ˚C en baño de aceite precalentado. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (~120 ml) antes de lavarse con salmuera (120 ml). Después de que la fracción acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 1), la capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, mediante elución con EtOAc /hexano, para producir el **Intermedio 28-2**. LCMS: 463,3.

Intermedio 28-3: (1S,4R,15aR)-11-bromo-10,12-fluoro-8-(metiltio)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-

epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolina-16-carboxilato de terc-butilo

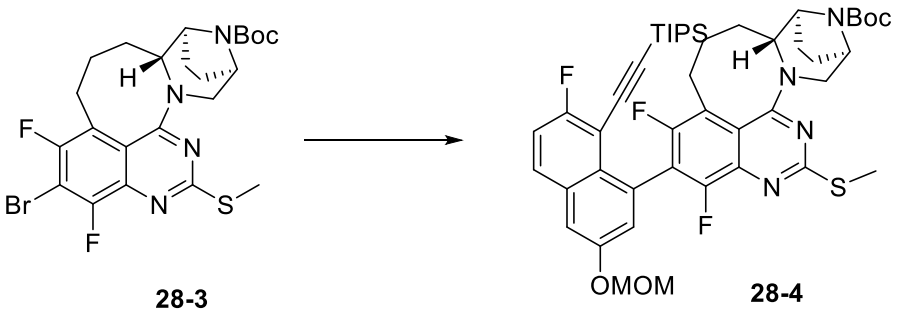


28-2 **28-3**

El **intermedio 28-2** (1,0 g. 2,16 mmol) en un matraz seco se evacuó al vacío y se llenó con nitrógeno tres veces. Se añadió complejo de bis-(2,2,6,6-tetrametilpiperidinil)zinc, cloruro de litio y cloruro de magnesio ($(TMP)_2Zn{\cdot}2\ MgCl_2{\cdot}2\ LiCl$) (16,6 ml de una solución 0,26 M en THF/tolueno, 4,32 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 ~ 5 °C en nitrógeno. Se añadió gota a gota bromina (2,22 ml de solución al 10 % en THF, 4,32 mmol) a la mezcla de reacción a 0 ~ 5 °C durante 0,5 horas. Una vez completada, se apagó la reacción con solución acuosa de NH_4Cl semisaturada, y se extrajo con acetato de etilo tres veces; se filtró por una almohadilla de celite si se ve insoluble. El extracto orgánico se combinó y lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, mediante elución con EtOAc/hexano, para producir el **Intermedio 28-3**. LCMS: 543,2.

Intermedio 28-4: (1S,4R,15aR)-10,12-fluoro-11-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-8-(metiltio)-2,3,4,5,13,14,15,15a-

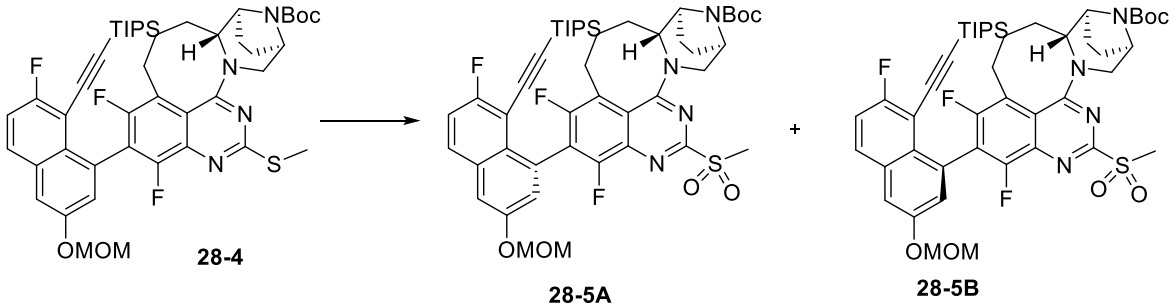
octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolina-16-carboxilato de *terc*-butilo



28-3 **28-4**

El **Intermedio 28-4** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 13-8** usando el **Intermedio 28-3** en lugar del **Intermedio 13-7** LCMS: 847,5.

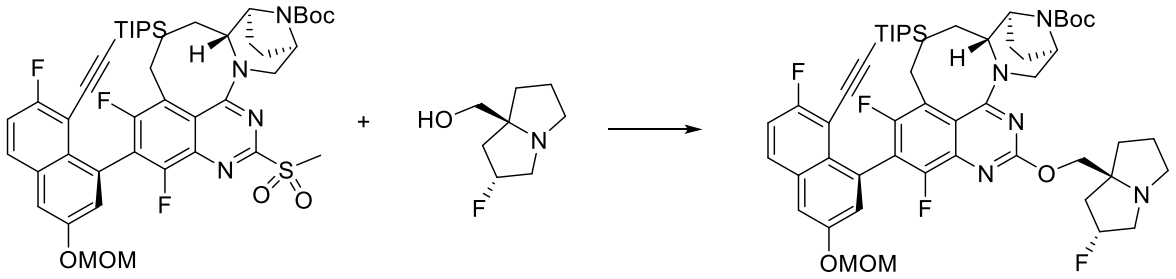
Intermedio 28-5B: (1S,4R,15aR)-10,12-difluoro-11-((R)-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-8-(metilsulfonil)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolina-16-carboxilato de *terc*-butilo



28-4 **28-5A** **28-5B**

Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (77 % en peso, 821 mg, 3,66 mmol) en porciones al **Intermedio 28-4** (1,41 g, 1,66 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (0 a 50 % acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 28-5A** (pico de eluyente temprano de la columna de gel de sílice) y el **Intermedio 28-5B** (pico de eluyente tardío de la columna de gel de sílice). LCMS: 879,4.

Intermedio 28-6: (1S,4R,15aR)-10,12-difluoro-11-((R)-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolina-16-carboxilato de terc-butilo

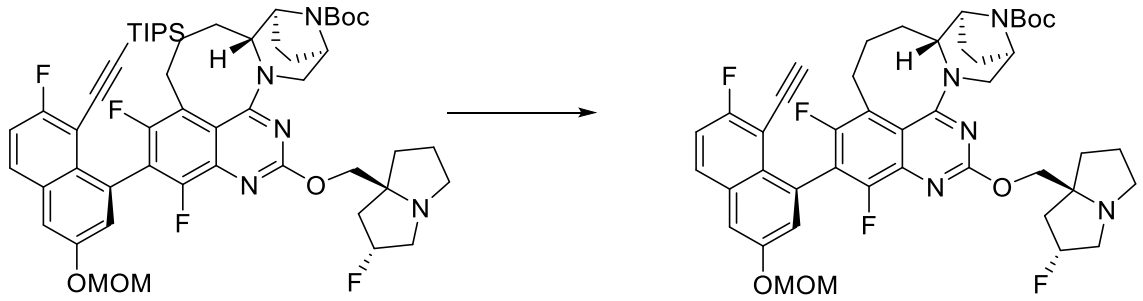


28-5B **28-6**

El **Intermedio 28-6** se sintetizó de una manera similar al **Intermedio comparativo 75-9** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicado como US 2023/0374036 usando el **Intermedio 28-5B** en lugar del **Intermedio**

comparativo 75-8 de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicado como US 2023/0374036. LCMS: 958,6.

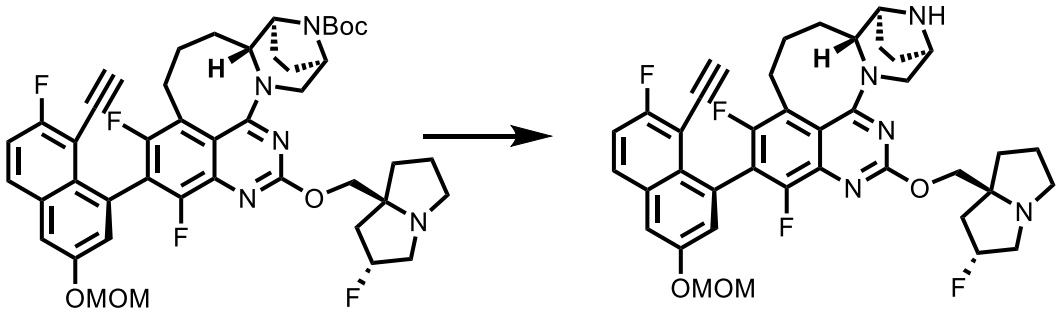
Intermedio 28-7: ((1S,4R,15aR)-11-((R)-8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolina-16-carboxilato de terc-butilo



28-6 **28-7**

El **Intermedio 28-7** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 76-2** usando el **Intermedio 28-6** en lugar del **Intermedio76-1.** LCMS: 802,4.

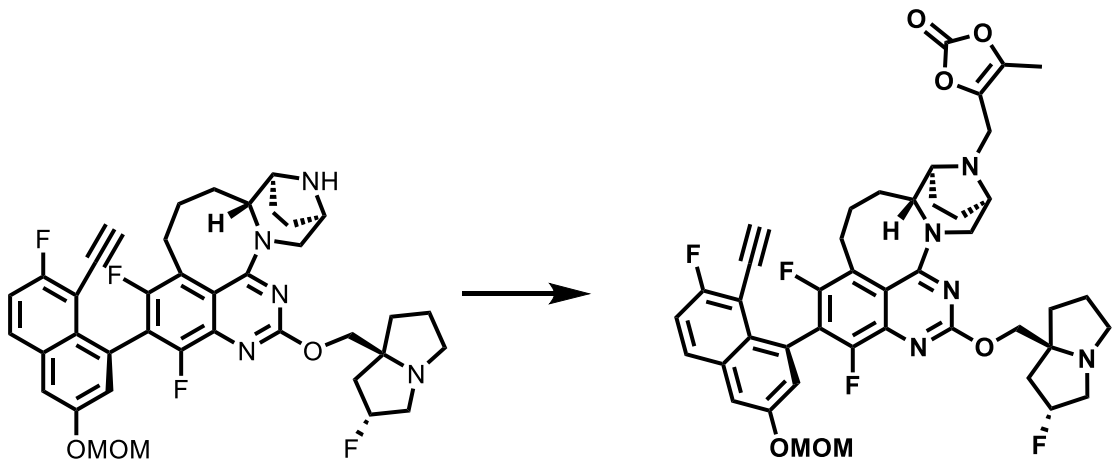
Intermedio 28-8: (1S,4R,15aR)-11-((R)-8-etinil-7--fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolina



28-7 **28-8**

El **Intermedio 28-8** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-5** usando el **Intermedio 28-7** en lugar del **Intermedio 11-4.** LCMS: 702,3.

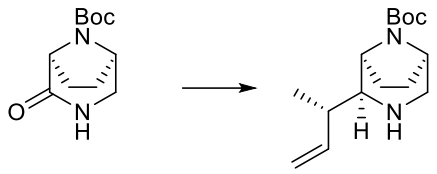
Intermedio 28-9: 4-(((1S,4R,11R,15aR)-11-(8-amino-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azepino[2,3,4-de]quinazolin-16-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



28-8 **28-9**

El **Intermedio 28-9** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-6** usando el **Intermedio 28-8** en lugar del **Intermedio 11-5.** LCMS: 814,4.

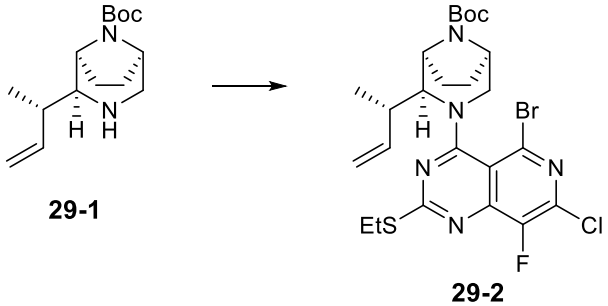
Intermedio 29-1: (1S,2S,5R)-2-((S)-but-3-en-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



29-1

El **Intermedio 29-1** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 42-1** usando (*E*)-2-(but-2-en-1-il)-4,5,5-tetrafametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar de (*E*)-2-(hepta-2,6-dien-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. LCMS: 267,1.

Intermedio 29-2: (1S,2S,5R)-3-(5-bromo-7-cloro-2-(etiltio)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-((S)-but-3-en-2-il)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

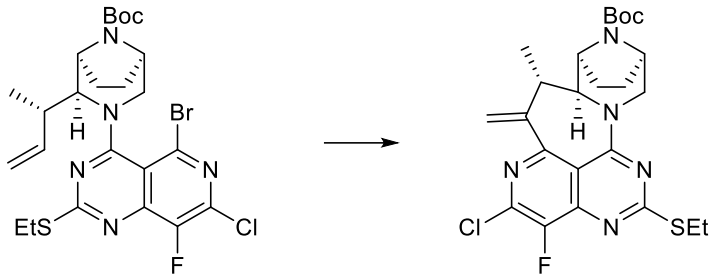


29-1

29-2

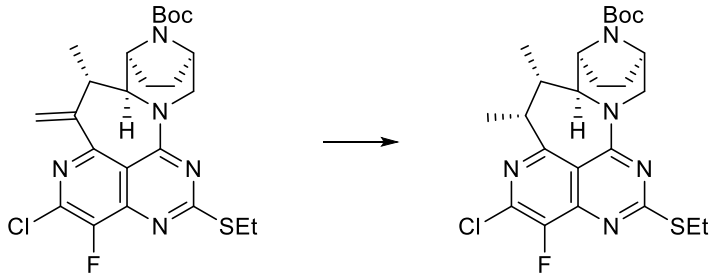
El **Intermedio 29-2** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 42-2** usando el **Intermedio 29-1** en lugar del **Intermedio 42-1** LCMS: 586,2.

Intermedio 29-3: (8S,8aS,9S,12R)-5-cloro-2-(etiltio)-4-fluoro-8-metil-7-metileno-7,8a,9,10,11,12,13-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-9,12-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo



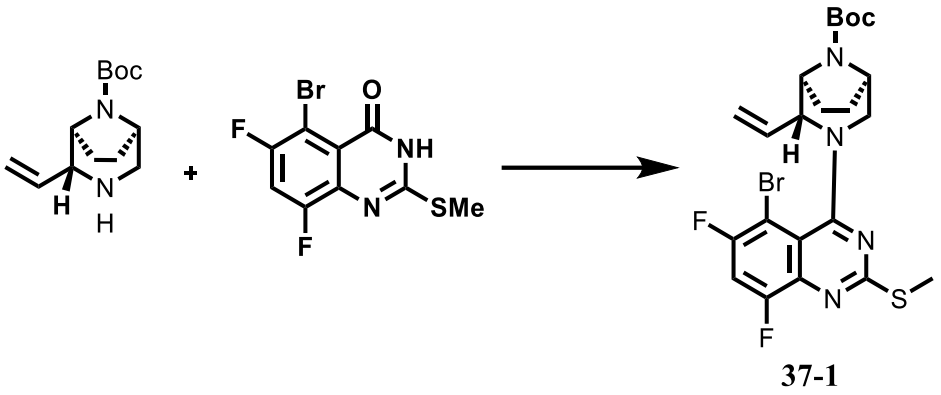
Se añadió trietilamina (2,67 ml, 19,2 mmol) vía jeringa a una mezcla vigorosamente agitada de **Intermedio 29-2** (6,62 g, 11,3 mmol), bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (284 mg, 338 µmol) y heptano (115 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a 70 °C. Después de 105 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron secuencialmente etil éter (150 ml) y hexanos (80 ml). La capa orgánica se lavó con una mezcla de agua y salmuera (2:1 v:v, 75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 3,5 % en tolueno**)** para dar el **Intermedio 29-3.** LCMS: 506,2.

Intermedio 29-4: (7R,8S,8aS,9S,12R)-5-cloro-2-(etiltio)-4-fluoro-7,8-dimetil-7,8,8a,9,10,11,12,13-octahidro-1,3,6,13a,14-pentaaza-9,12-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla vigorosamente agitada de **Intermedio 29-3** (3,21 g, 6,34 mmol), p-toluenosulfonil hidrazida (5,91 g, 31,7 mmol), acetato de sodio (5,20 g, 63,4 mmol), 1,4-dioxano (90 ml) y agua (45 ml) se calentó a 80 °C. Después de 103 min, se añadieron secuencialmente p-toluenosulfonil hidrazida (5,91 g, 31,7 mmol) y acetato de sodio (3,90 g, 47,6 mmol). Después de 255 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para retirar la mayor parte del 1,4-dioxano. Se añadieron secuencialmente éter etílico (200 ml), acetato de etilo (50 ml) y solución acuosa de ácido fosfórico (85 % en peso, 12 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (300 ml) y una mezcla de agua y solución acuosa saturada de carbonato de sodio (300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 8 % en hexanos**)** para dar el **Intermedio 29-4.** LCMS: 508,2.

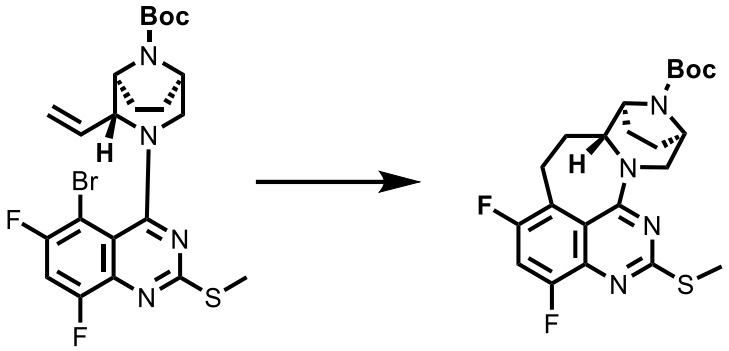
Intermedio 37-1: (1S,2R,5R)-3-(5bromo-6,8-difluoro-2-(metiltio)quinazolin-4-il)-2-vinil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



37-1

El **Intermedio 37-1** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 28-1** usando (1S,2R,5R)-2-vinil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo en lugar de (1S,2R,5R)-2-alil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo. LCMS: 529,1.

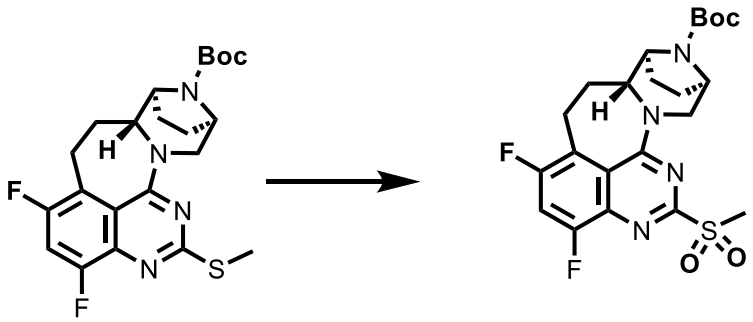
Intermedio 37-2: (1S,4R,14aR)-10,12-difluoro-8-(metiltio)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo



37-1 37-2

El **Intermedio 37-1** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 28-2** usando el **Intermedio 37-1** en lugar del **Intermedio 28-1.** LCMS: 449,2.

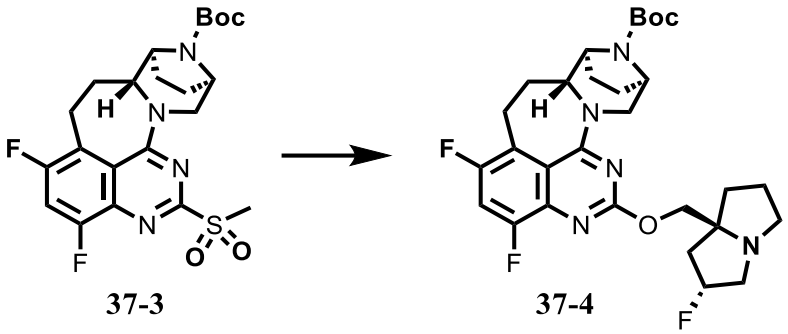
Intermedio 37-3: (1S,4R,14aR)-10,12-difluoro-8-(metilsulfonil)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo



37-2 37-3

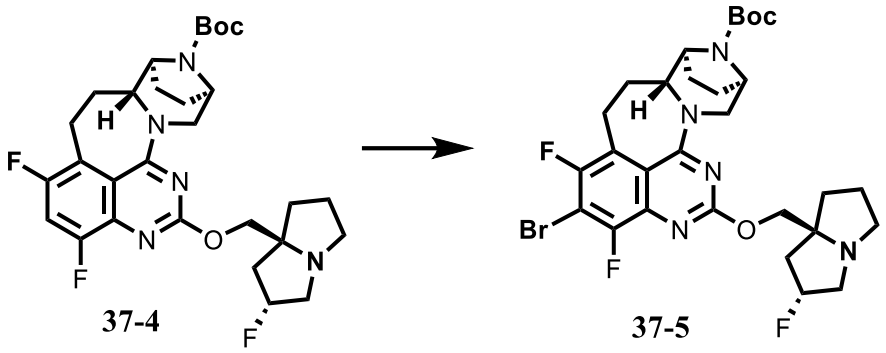
El **Intermedio 37-3** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-2** usando el **Intermedio 37-2** en lugar del **Intermedio 11-3.** LCMS: 481,2.

Intermedio 37-4: (1S,4R,14aR)-110,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo



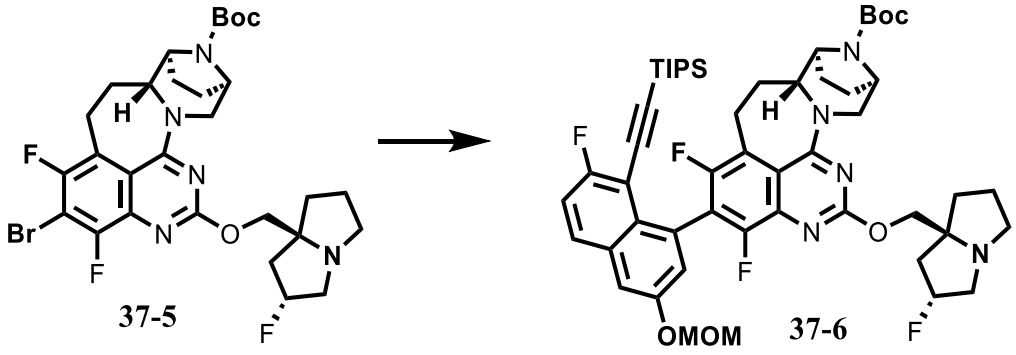
Una mezcla de **Intermedio 37-3** (395 mg, 0,822 mmol), [(2R,8S)-2-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metanol (196 mg, 1,23 mmol), carbonato de cesio (402 mg, 1,23 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (18,4 mg, 0,164 mmol) en DMF (3 ml) y THF (3 ml) se calentó a 60 °C durante 3 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera y la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante columna básica de alúmina eluyendo con EtOAc/hexano para obtener el producto del título. LCMS: 560,3.

Intermedio 37-5: (1S,4R,14aR)-11-bromo-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo



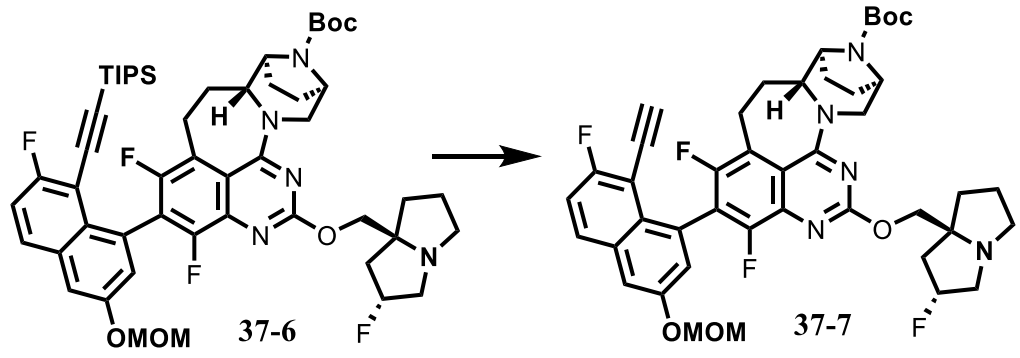
El **Intermedio 37-1** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 28-3** usando el **Intermedio 37-1** en lugar del **Intermedio 28-2.** LCMS: 638,3.

Intermedio 37-6: (1S,4R,14aR)-10,12-difluoro-11-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo



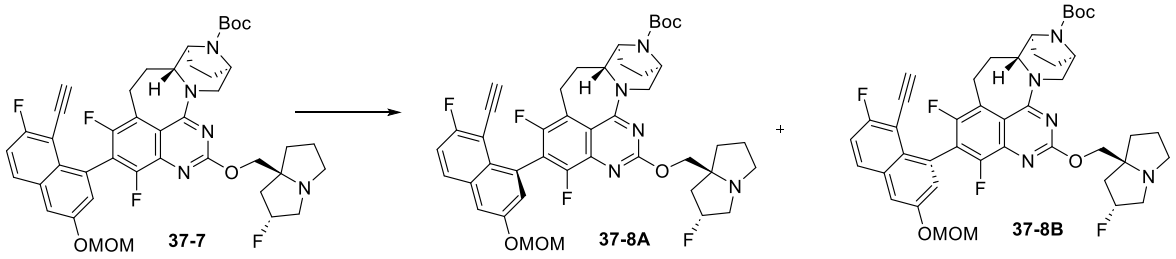
El **Intermedio 37-6** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 13-8** usando el **Intermedio 37-1** en lugar del **Intermedio 13-7.** LCMS: 944,5.

Intermedio 37-7: (1S,4R,14aR)-11-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo



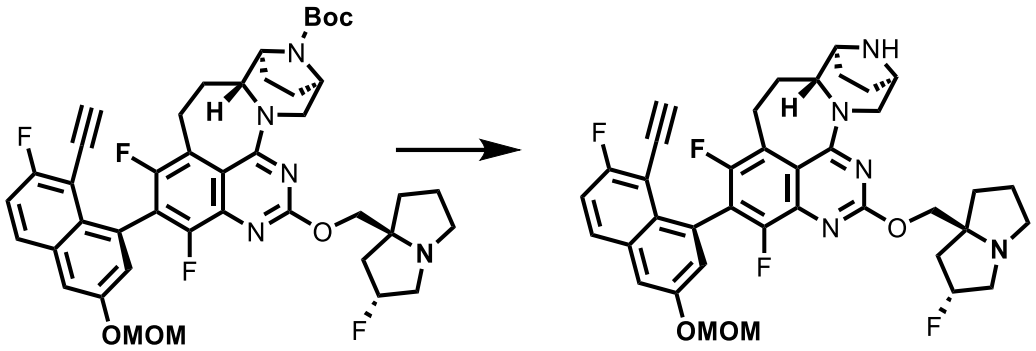
El **Intermedio 37-7** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 76-2** usando el **Intermedio 37-5** en lugar del **Intermedio 76-1**. LCMS: 788,4.

Intermedio 37-8A: (1S,4R,11R,14aR)-11-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo



El Intermedio 37-7 se purificó por separación SFC quiral (columna Chirarpak® AD-H; columna ADH) para producir dos atropisómeros. El **Intermedio 37-8A** fue el primer pico de elución. LCMS: 788,4.

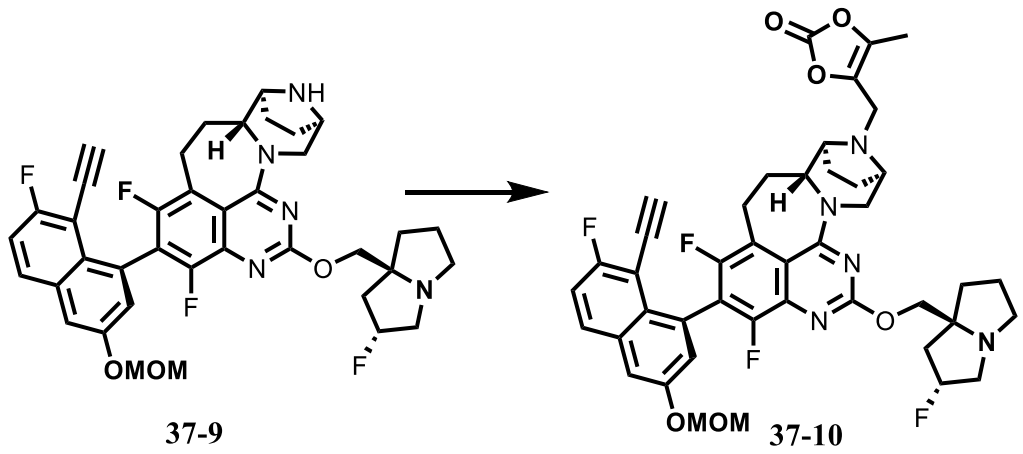
Intermedio 37-9: (1S,4R,11R,14aR)-11-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-10,12-fluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3, 4-de]quinazolina



37-8A 37-9

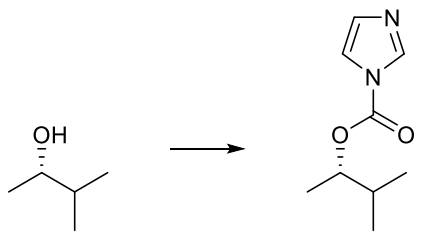
El **Intermedio 37-9** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-5** usando el **Intermedio 37-8A** en lugar del **Intermedio 11-4.** LCMS: 688,3.

Intermedio 37-10: 4-(((1S,4R,11R,14aR)-11-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-10,12-fluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolin-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



El **Intermedio 37-10** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-6** usando el **Intermedio 37-9** en lugar del **Intermedio 11-5.** LCMS: 800,4.

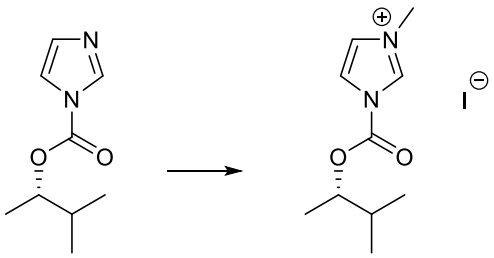
Intermedio 39-1: (S)-3-metilbutan-2-il 1*H*-imidazol-1-carboxilato



39-1

Se añadió (*S*)-3-metilbutan-2-ol (123 µl, 1,13 mmol) a través de una jeringa a una solución agitada de 1,1'-carbonildiimidazol (184 mg, 1,13 mmol) en diclorometano (3,0 ml) a 10 °C, y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 252 minutos, se añadió diclorometano, y la capa orgánica se lavó con secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (0 a 10 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 39-1**. LCMS: 182,9.

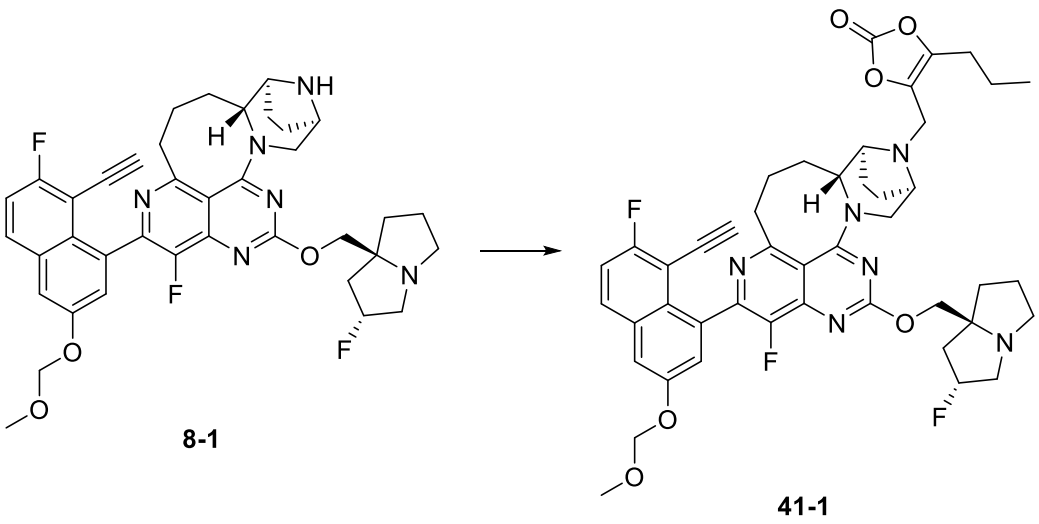
Intermedio 39-2: (S)-3-metil-1-(((3-metilbutan-2-il)oxi)carbonil)-1*H*-imidazol-3-io yoduro



39-1 **39-2**

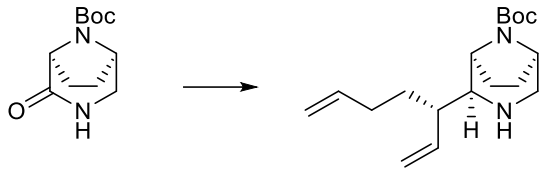
Se añadió yodometano (212 µl, 3,40 mmol) a través de una jeringa a una mezcla agitada del **Intermedio 39-1** (155 mg, 851 µmol), y acetonitrilo (1,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 21 horas, la mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar el **Intermedio 39-2.** LCMS: 196,7 $[M]^+$.

Intermedio 41-1: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-propil-1,3-dioxol-2-ona



El **Intermedio 1** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 8-2** usando 4-(bromometil)-5-propil-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-fenil-1,3-dioxol-2-ona. LCMS: 825,0.

Intermedio 42-1: (1S,2S,5R)-2-((S)-hepta-1.6-dien-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

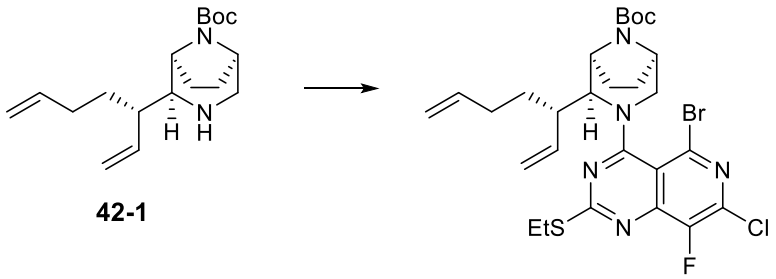


42-1

Se añadió hidruro de cloro de bis(ciclopentadienil)circonio(IV) (5,49 g, 21,2 mmol) a una solución agitada vigorosamente de (1*S*,5*R*)-2-oxo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (3,00 g, 13,3 mmol) en tetrahidrofurano (22 ml) a 0 °C. Después de 34 min, se añadieron secuencialmente agua (478 µl, 26,5 mmol) y 42-metilmorfolina (2,33 µl, 21,2 mmol). Después de 10 min, la mezcla resultante se enfrió a -40 °C durante 17 min. Una solución de (*E*)-2-(hepta-2,6-dien-42-il)-4,4,5,5-tetraetil-1,3,2-dioxaborolano (3,98 g, 17,9 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió durante 2 min vía cánula, y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadieron secuencialmente una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (70 ml), éter etílico (200 ml), 2-metiléter tetrahidrofurano (50 ml) y agua (20 ml) a la mezcla. La mezcla bifásica se agitó, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (34 ml) y metanol (27 ml), la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (6,0 M en, 13,3 µl, 80 mmol) a través de una jeringa. Después de 230 min, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), y la mezcla resultante se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte

del tetrahidrofurano y metanol. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato sódico (15 ml), y la capa acuosa se extrajo con una mezcla de éter etílico y acetato de etilo (3:1 v:v, 2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (metanol al 0 a 10 % en diclorometano) para dar el **Intermedio 42-1**. LCMS: 307,2.

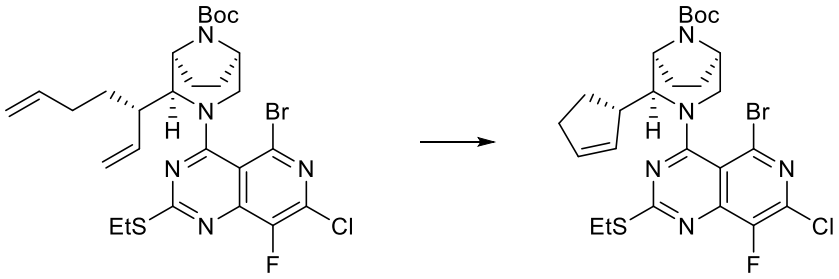
Intermedio 42-2: (1*S*,2S,5R)-3-(5-bromo-7-cloro-2-(etiltio)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-((S)-hepta-1,6-dien-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



42-1 **42-2**

Se añadió 5-bromo-4,7-dicloro-2-(etiltio)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidina (2,28 g, 6,39 mmol) a una mezcla vigorosamente agitada de **Intermedio 42-1** (1,78 g, 5,81 mmol), *N, N*-diisopropiletilamina (1,37 ml, 7,84 mmol) y diclorometano (8,0 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, la mezcla resultante se calentó hasta 50 °C. Después de 150 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (0 a 11 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 42-2.** LCMS: 626,1.

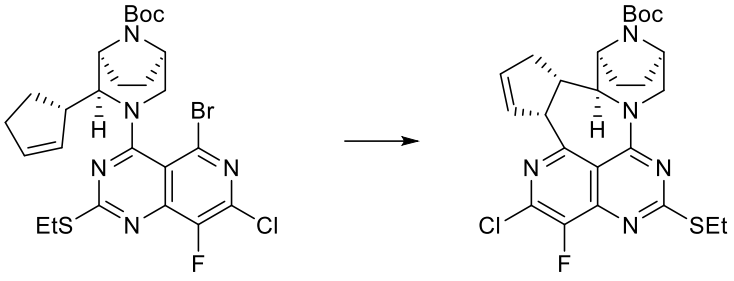
Intermedio 42-3: (1*S*,2*S*,5*R*)-3-(5-bromo-7-cloro-2-(etiltio)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-((*S*)-ciclopent-2-en-42-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



42-2 **42-3**

Se añadió (1,3-Bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(*o*-isopropoxifenilmetileno)rutenio (246 mg, 392 µmol) a una solución agitada del **Intermedio 42-2** (12,3 g, 19,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (300 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a 60 °C. Después de 220 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (0 a 10 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 42-3.** LCMS: 598,1.

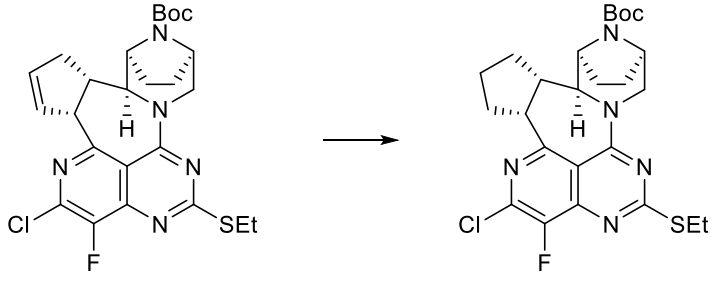
Intermedio 42-4: (3aS,3bS,4S,7R,14bR)-13-cloro-10-(etilthio)-12-fluoro-3a,3b,4,5,6,7,8,14B-octahidro-3H-8a,9,11,14,15-pentaaza-4,7-metanociclopenta[d]nafto[1,8-ab]heptaleno-15-carboxilato de terc-butilo



42-3 **42-4**

Se añadió trietilamina (308 ml, 2,21 mol) vía jeringa a una mezcla vigorosamente agitada de **Intermedio 42-3** (9,43 g, 15,7 mmol), bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (402 mg, 787 µmol) y tolueno (300 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a 75 °C. Después de 30 minutos, la mezcla resultante se calentó a 83 °C. Después de 135 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (0 a 25 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 42-4.** LCMS: 518,1.

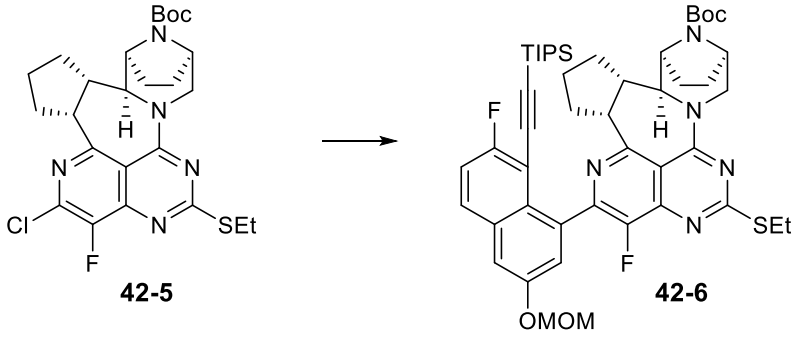
Intermedio 42-5: 3aS,3bS,4S,7R,14bR)-13-cloro-10-(etiltio)-12-fluoro-2,3,3a,3b,4,5,6,7,8,14b-decahidro-1H-8a,9,11,14,15-pentaaza-4,7-metanociclopenta[d]nafto[1,8-ab]heptaleno-15-carboxilato de terc-butilo



42-4 **42-5**

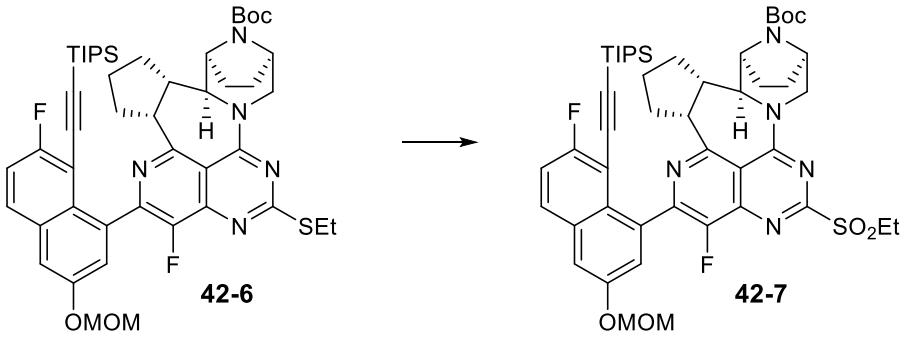
Se añadió trietilamina (6,38 ml, 45,8 mmol) vía jeringa a una mezcla agitada de **Intermedio 42-4** (5,93 g, 11,4 mmol), 2-nitrobencenosulfonil hidrazida (4,97 g, 22,9 mmol), tetrahidrofurano (80 ml) y 2-propanol (80 ml) a temperatura ambiente. Después de 375 min, se añadieron secuencialmente 2-nitrobencenosulfonilo (7,46 g, 34,3 mmol) y trietilamina (9,57 µl, 68,7 mmol). Después de 19 h 15 min, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadieron secuencialmente éter etílico (50 ml), acetato de etilo (50 ml), y solución acuosa saturada de carbonato de sodio (40 ml). La capa orgánica se lavó con agua (300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (0 a 15 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 42-5.** LCMS: 520,2.

Intermedio 42-6: (3aS,3bS,4S,7R,14bR)-10-(etiltio)-12-fluoro-13-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-42-il)-2,3,3a,3b,4,5,6,7,8,14b-decahdro-1H-8a,9,11,14,15-pentaaza-4,7-metanociclopenta[d]nafto[1,8-ab]heptaleno-15-carboxilato de terc-butilo



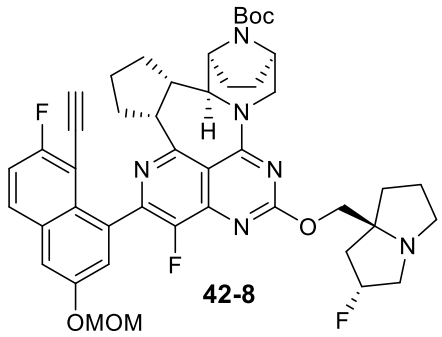
La solución acuosa de fosfato de potasio (2,0 M, 8,67 ml, 17 mmol) se añadió a través de una jeringa a una mezcla agitada vigorosamente del **Intermedio 42-5** (3,00 g, 5,78 mmol), ((2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)neftalen-42-il]etinil)triisopropilsilano (3,11 g, 6,07 mmol), metanosulfonato de [(di(42-adamantil)-butilfosfina)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (421 mg, 578 µmol), y tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó hasta 70 °C. Después de 120 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron secuencialmente éter etílico (100 ml) y acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con una mezcla de agua y salmuera (2:1 v:v, 60 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (0 a 25 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 42-6.** LCMS: 870,4.

Intermedio 42-7: 3aS,3bS,4S,7R,14bR)-10-(etilsulfonil)-12-fluoro-13-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-42-il)-2,3,3a,3b,4,5,6,7,8,14b-decahidro-1H-8a,9,11,14,15-pentaaza-4,7-metanociclopenta[d]nafto[1,8-ab]heptaleno-15-carboxilato de terc-butilo



Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (77 % en peso, 2,53 g, 11 mmol) en dos porciones iguales durante 5 min al **Intermedio 42-5** (4,80 g, 5,52 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. Después de 2 minutos, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 35 min, la mezcla resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 65 % en hexanos) para dar el **Intermedio 42-7**. LCMS: 902,3.

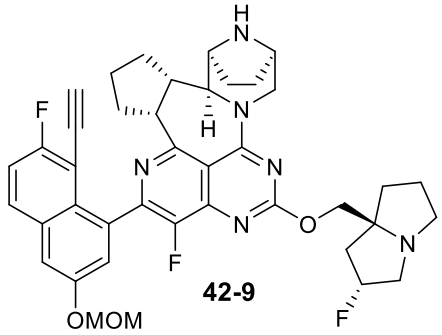
Intermedio 42-8: (3aS,3bS,4S,7R,14bR)-13-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-12-fluoro-10-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,3a,3b,4,5,6,7,8,14b-decahidro-1H-8a,9,11,14,15-pentaaza-4,7-metanociclopenta[d]nafto[1,8-ab]heptaleno-15-carboxilato de terc-butilo



42-8

El **Intermedio 42-8** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 13-11** usando el **Intermedio 42-7** en lugar del **Intermedio 13-9** y usando ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7 a(5H)-il)metanol en lugar del **Intermedio 13-4.** LCMS: 811,2.

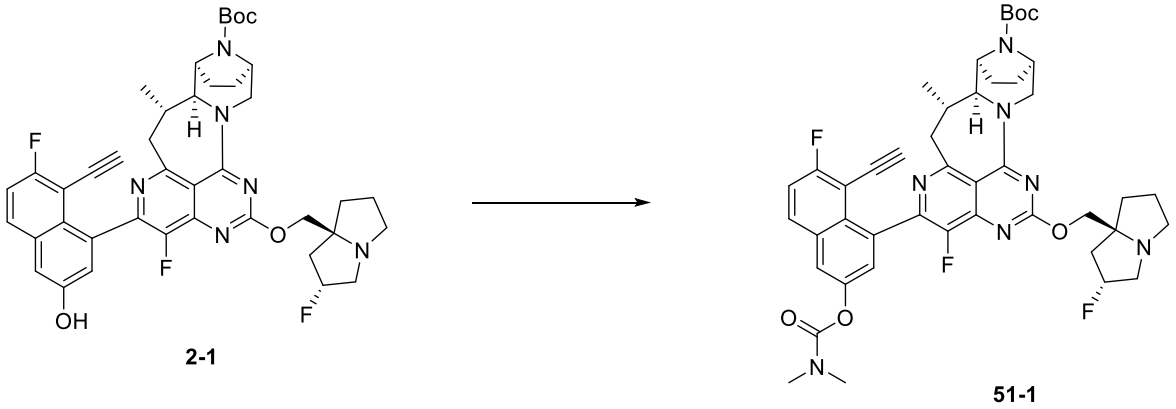
Intermedio 42-9: (3aS,3bS,4S,7R,14bR)-13-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-12-fluoro-10-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,3a,3b,4,5,6,7,8,14b-decahidro-1H-8a,9,11,14,15-pentaaza-4,7-metanociclopenta[d]nafto[1,8-ab]heptaleno



42-9

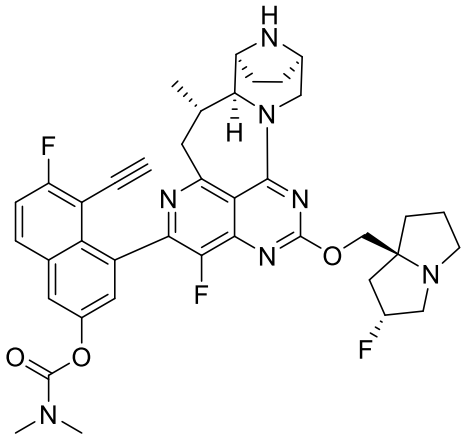
El **Intermedio 42-4** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-5** usando el **Intermedio 42-8** en lugar del **Intermedio 11-4**. LCMS: 711,1.

Intermedio 51-1: (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-dimetilcarbamoil)oxi)-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo



Se añadió cloruro de dimetilcarbamoil (12,2 mg, 0,113 mmol) a la suspensión del **Intermedio 2-1** (70 mg, 0,0945 mmol) y carbonato de potasio (19,6 mg, 0,142 mmol) en MeCN (1 ml) a rt. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente. Se filtró y se concentró. El residuo se separó por cromatografía en columna (alúmina, EtOAc-hexanos de 0-100 %) para dar el **Intermedio 51-1.** LCMS 812,0.

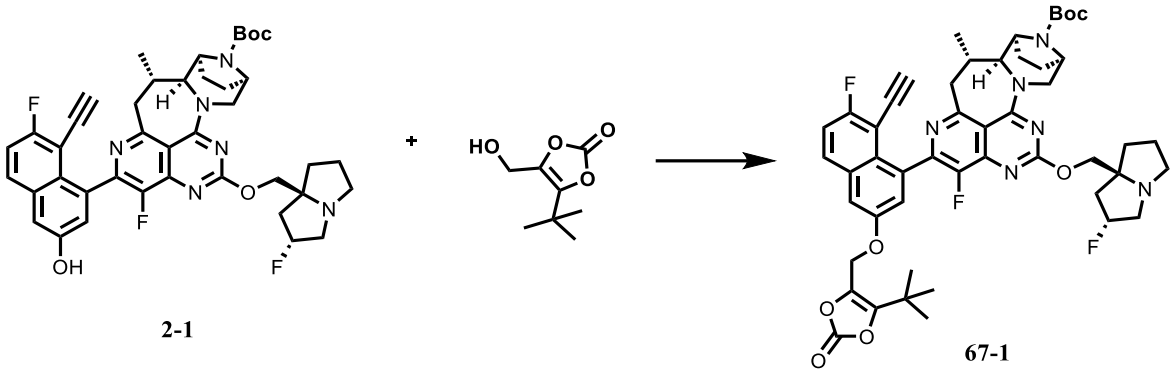
Intermedio 51-2: 5-etinil-6-fluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno -2-il)naftalina-2-il-dimetilcarbamato



51-2

El **Intermedio 51-2** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 2-3** usando el **Intermedio 51-1** en lugar del **Intermedio 2-2.** LCMS 712,2.

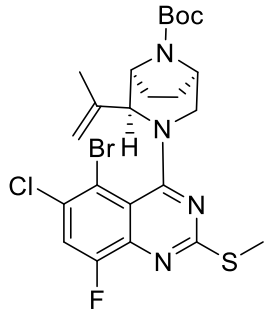
Intermedio 67-1: (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((5-(terc-butilo)-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo



2-1 **67-1**

A una solución agitada del **Intermedio 2-1** (65 mg, 0,088 mmol) y trifenilfosfina (57,5 mg, 0,219 mmol) en tetrahidrofurano (0,6 ml) se añadió azadicarboxilato de diisopropilo (0,043 ml, 0,219 mmol)) a 0 ˚C bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos seguido de la adición de 4-terc-butil-5-(hidroximetil)-1,3-dioxol-2-ona (22,7 mg, 0,13 mmol). Después de este tiempo (aproximadamente 1 hora), la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano y después se repurificó por RP-HPLC eluyendo con ACN/agua (w/ 0,1 % de TFA) para proporcionar el producto del título. LCMS: 895,5.

Intermedio 71-1 (1*S*,2*S*,5*R*)-3-(5-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)quinazolin-4-il)-2-(prop-1-en-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

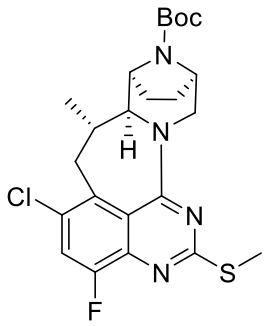


71-1

El **Intermedio 71-1** se sintetizó de manera similar al **Intermedio C2-10** usando el **Intermedio A-14** y *terc*-butilo (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(prop-1-en-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813,

publicada como US 2023/0374036 en lugar del **Intermedio C2-9** (1S,2R,5R)-2-alil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo. LCMS 558,1/559,5.

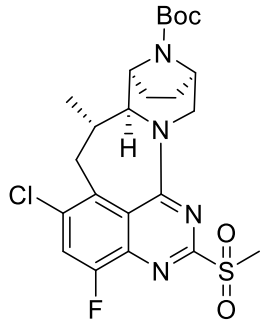
Intermedio 71-2: (1*S*,4*R*,14*S*,14a*S*)-12-cloro-10-fluoro-14-metil-8-(metiltio)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo.



71-2

El **Intermedio 71-2** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 37-2** usando el **Intermedio 71-2** en lugar del **Intermedio 37-1.** LCMS 479,4.

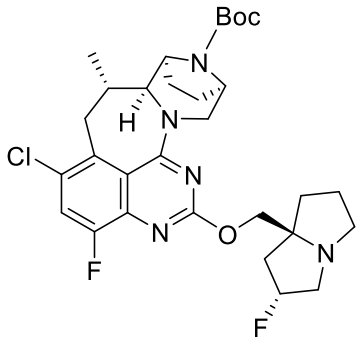
Intermedio 71-3: (1*S*,4*R*,14*S*,14a*S*)-12-cloro-10-fluoro-14-metil-8-(metilsulfonil)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo



71-3

El **Intermedio 71-3** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 37-3** usando el **Intermedio 71-2** en lugar del **Intermedio 37-2.** LCMS 511,7.

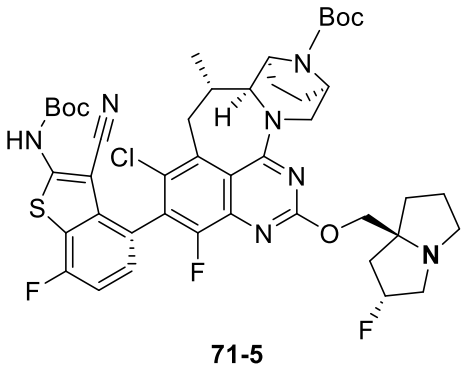
Intermedio 71-4: (1*S*,4*R*,14*S*,14a*S*)-12-cloro-10-fluoro-8-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-14-metil-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo.



71-4

El **Intermedio 71-4** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 37-4** usando el **Intermedio 71-3** en lugar del **Intermedio 37-3.**

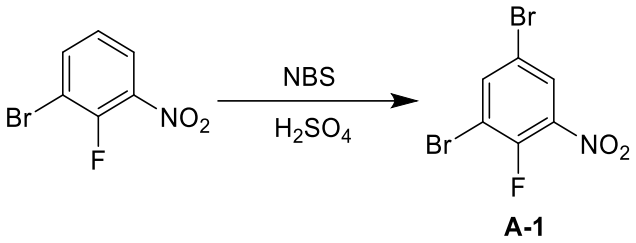
Intermedio 71-5: (1*S*,4*R*,11*R*,14*S*,14a*S*)-11-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-12-cloro-10-fluoro8-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-14-metil-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-*de*]quinazolina-15-carboxilato de *terc*-butilo



71-5

Se añadió $(TMP)_2Zn \cdot 2MgCl_2 \cdot 2LiCl$ (23,5 ml, 0,25 M) al vial que contenía el **Intermedio 71-4** (800 mg, 1,36 mmol) bajo atmósfera de N_2. La solución resultante se agitó a 50 °C durante 1,5 horas antes de enfriarse hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución de (4-bromo-3-ciano-7-fluorobenzo[*b*]tiofen-2-il)carbamato de *terc*-butilo (755 mg, 2,0 mmol) y CPhos Pd G3 (164 mg, 0,2 mmol) en 10 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 0,5 hora antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna flash (alúmina, MeOH-DCM 0-10 %) para dar el producto. LCMS 880,7.

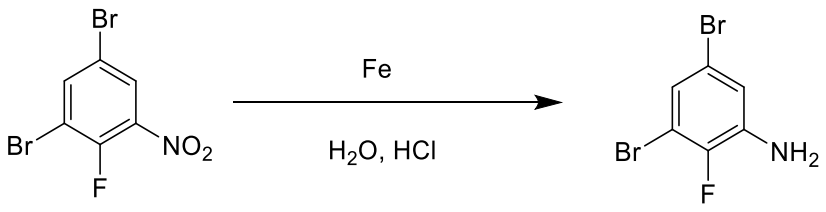
Intermedio A-1: 1,5-dibromo-2-fluoro-3-nitrobenceno



A-1

A una solución de 1-bromo-2-fluoro-3-nitro-benceno (250,0 g, 1136,3 mmol, 1,0 equiv.) en H_2SO_4 (70 ml) se añadió NBS (202,2 g, 318,19 mmol, 1,0 equiv.) a 25 °C. La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se enfrió a 25 °C y se inactivó con agua helada (2000 ml), se extrajo con EA (3 x 1000 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (PE/EA = 10/1) para dar el **Intermedio A-1**. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (dd, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 5,5 Hz, 1H).

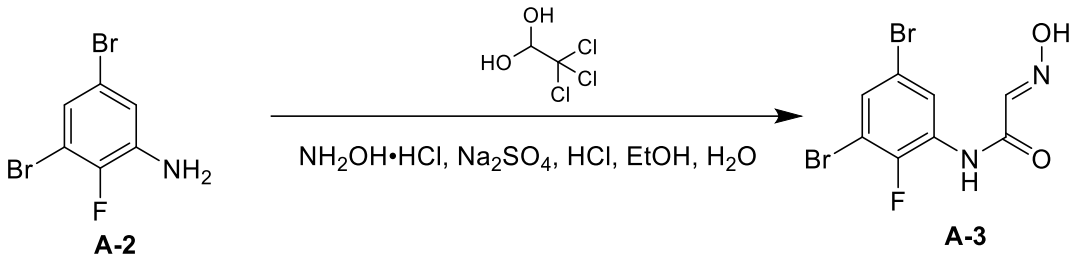
Intermedio A-2: 3,5-dibromo-2-fluoroanilina



A-1 **A-2**

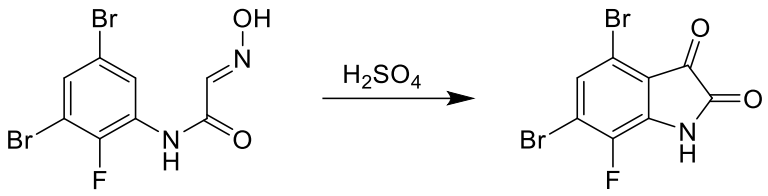
A una solución del **Intermedio A-1** (230,0 g, 768,9 mmol, 1,0 equiv.) y Fe (129,2 g, 2306,9 mmol, 3,0 equiv.) en H_2O (100 ml) se añadió *con*. HCl conc. (400 ml) a 25 °C. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a 25 °C y se diluyó con agua helada (1000 ml). Después de la filtración, la torta de filtración se lavó con EA (600 ml), después el filtrado se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el **Intermedio A-2**. LCMS: 269,9.

Intermedio A-3: (*E-N*-(3,5-dibromo-2-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetamida



A una solución de 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol (193,6 g, 1171,0 mmol, 1,5 equiv.), Na_2SO_4 (889,4 g, 6,2 mol, 8,0 equiv.) y NH_2OH•HCl (189,8 g, 2732,3 mmol, 3,5 equiv.) en H_2O (900 ml) se añadió una mezcla del **Intermedio A-2** (210,0 g, 780,6 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (135 ml) y *con.* HCl (18 ml) y H_2O (450 ml) a 50 °C. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla resultante se enfrió a 25 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el **Intermedio A-3**. LCMS: 340,8.

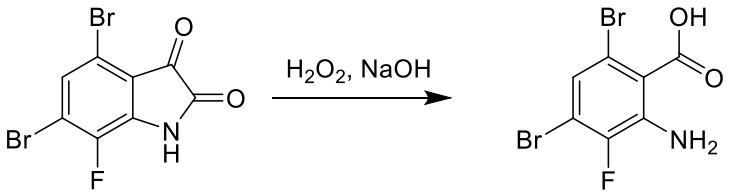
Intermedio A-4: 4,6-dibromo-7-fluoroindolina-2,3-diona



A-3 **A-4**

A una solución agitada de H_2SO_4 (150 ml) se le añadió el **Intermedio A-3**(195,0 g, 573,5 mmol, 1,0 equiv.) a 50 °C, después, la mezcla se calentó agitada a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C y se inactivó con agua helada (600 ml). Después de la filtración, y la torta de filtración se lavó con agua (3 x 200 ml). El sólido se concentró a presión reducida para producir el **Intermedio A-4**. LCMS: 323,9.

Intermedio A-5: Ácido 2-amino-4,6-dibromo-3-fluorobenzoico

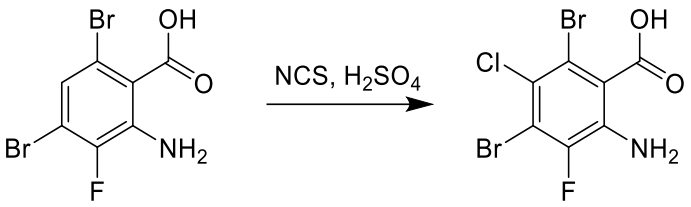


A-4 **A-5**

A una solución del **Intermedio A-4** (20,0 g, 61,9 mmol, 1,0 equiv.) en NaOH (2,0 M, 309,6 ml, 10,0 equiv.) se añadió H_2O_2 (35,1 g, 309,6 mmol, 30 % de pureza, 5,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de

reacción se ajustó a un *p*H 2 con 1,0 M HCl (200 ml). Después de la filtración, la torta de filtración se lavó con agua (3 x 200 ml). El sólido se concentró a presión reducida para dar el **Intermedio A-5**. LCMS: 313,8.

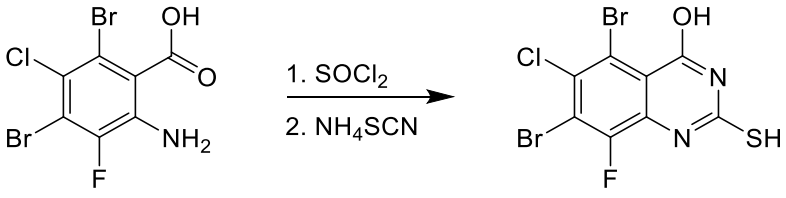
Intermedio A-6: Ácido 2-amino-4,6-dibromo-5-cloro-3-fluorobenzoico



A-5 **A-6**

A una solución del **Intermedio A-5** (22,0 g, 70,3 mmol, 1,0 equiv.) en H_2SO_4 (100 ml) se añadió NCS (18,7 g, 140,6 mmol, 2,0 equiv.) a 25 °C. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O helada (300 ml). Después de la filtración, la torta de filtración se lavó con agua (3 x 100 ml). El sólido se concentró a presión reducida para dar el **Intermedio A-6**. LCMS: 347,8.

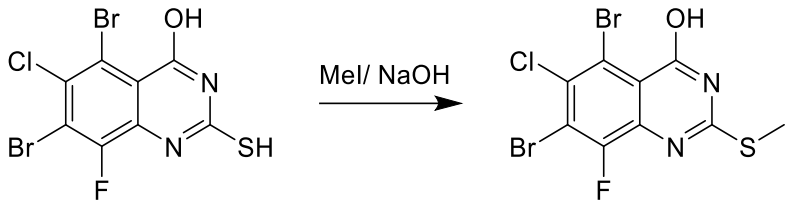
Intermedio A-7: 5,7-dibromo-6-cloro-8-fluoro-2-mercaptoquinazolin-4-ol



A-6 **A-7**

A una solución del **Intermedio A-6** (8,0 g, 23,0 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (40 ml) se añadió $SOCl_2$ (16,4 g, 138,2 mmol, 6,0 equiv.) y DMF (168 mg, 2,3 mmol, 0,1 equiv.), la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla resultante se enfrió a 25 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetona (40 ml) y se añadió NH_4SCN (2,6 g, 34,5 mmol, 1,5 equiv.) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 ℃ durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con H_2O (100 ml) y NaOH al 10 % (30 ml), después, el sólido se trituró con MeOH (50 ml) y ACN (50 ml) para dar el **Intermedio A-7**.

Intermedio A-8: 5,7-dibromo-6-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)quinazolin-4-ol

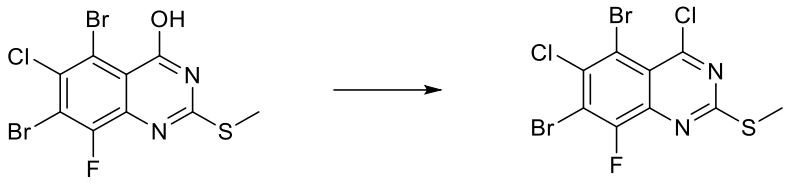


A-7 **A-8**

A una mezcla del **Intermedio A-7** (1,0 g, 2,5 g, 1,0 equiv.) en MeOH (20 ml) y H_2O (10 ml) se añadió NaOH (206 mg, 5,1 mmol, 2,0 equiv.) y MeI (731 mg, 5,1 mmol, 2,0 equiv.) a 25 °C, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla resultante se ajustó a un *p*H = 6 con 1N HCl. Después de la filtración, la torta de filtración se lavó con agua (3 x 50 ml). El sólido se recogió y se purificó mediante trituración con MeOH (50 ml) y ACN (50 ml) a 25 °C para

producir este producto. Esta reacción se repitió durante trece veces para producir el **Intermedio A-8**. LCMS: 400,90.

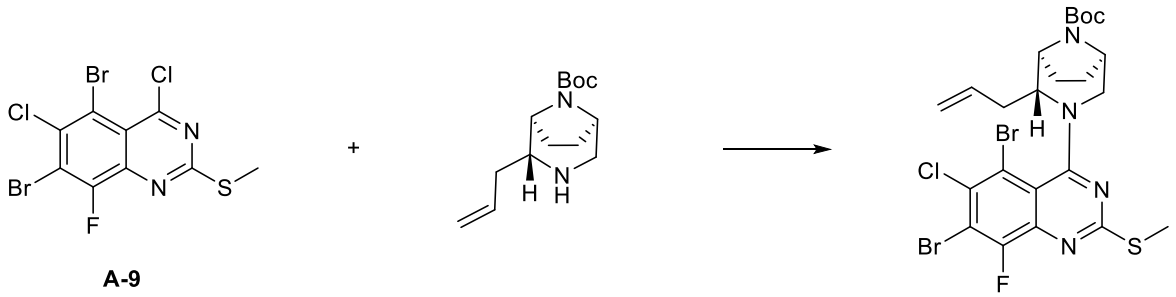
Intermedio A-9: 5,7-dibromo-4,6-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)quinazolina



A-8 **A-9**

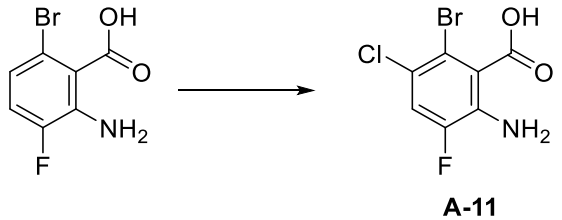
Se añadió DIPEA (0,210 ml, 1,17 mmol) gota a gota a la suspensión del **Intermedio A-8** (157 mg, 0,390 mmol) en $POCl_3$ (0,365 ml, 3,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los componentes volátiles se evaporaron al vacío para dar el producto crudo del **Intermedio A-9**, que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LCMS: 420,9.

Intermedio 5A-10: (1S,2R,5R)-2-alil-3-(5,7-dibromo-6-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)quinazolin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



(1S,2R,5R)-2-alil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,793 mmol, se sintetizó de acuerdo con el **Intermedio comparativo 75-5** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036) y DIPEA (0,690 ml, 3,96 mmol) se añadieron secuencialmente a la solución del **Intermedio A-9** (334 mg, 0,793 mmol) en DCM (4 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Los componentes volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, EtOAc-hexanos al 0-70 %) para dar el **Intermedio A-10**. LCMS: 637,1.

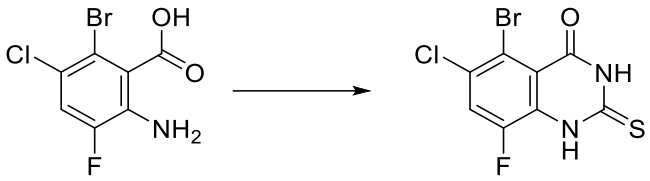
Intermedio A-11: Ácido 2-amino-6-dibromo-5-cloro-3-fluorobenzoico



A una solución agitada de ácido 2-amino-6-bromo-3-fluorobenzoico (95 g, 406 mmol) en acetonitrilo (1 l) se añadió NCS (64,6 g, 406 mmol) a 0 ºC. La

mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un producto crudo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía usando éter de petróleo / acetato de etilo (1/0 a 4/1) para dar el **Intermedio A-11.** LCMS: 266 $[M-H]^-$.

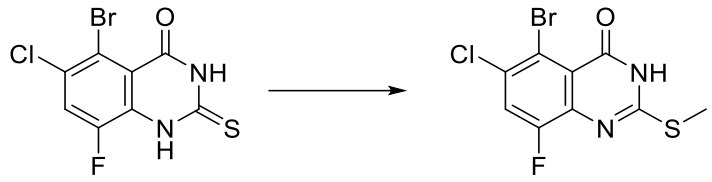
Intermedio A-12: 5-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-tioxo-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona



A-11 **A-12**

A una solución agitada del **Intermedio A-11** (85,0 g, 285 mmol) en DCM anhidro (850 ml) se añadió $SOCl_2$ (100 ml) a 0 °C, y después se agitó durante 6 horas a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar a 25 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetona (1,7 l), y después se añadió NH_4SCN (43,4 g, 570 mmol) a la mezcla, y después se agitó durante 1 hora a 25 °C. El producto se precipitó mediante la adición de agua helada (1,7 l). Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con DCM (2 x 500 ml) para dar el **Intermedio A-12**. LCMS: 307 $[M-H]^-$.

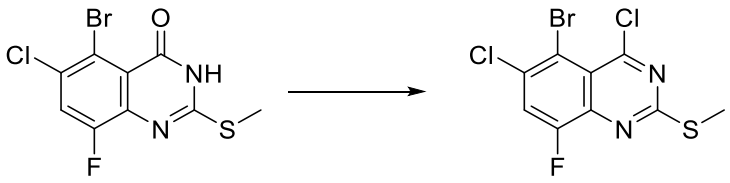
Intermedio A-13: 5-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)quinazolin-4(3H)-ona



A-12 **A-13**

A una solución agitada del **Intermedio A-12** (90 g, 291 mmol) en MeOH (900 ml) y H_2O (450 ml) se añadió NaOH (23,3 g, 582 mmol) y MeI (82,5 g, 582 mmol) en porciones a 25 °C y se agitó durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (450 ml). La mezcla se acidificó a pH 6 con HCl (1 M). Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con CS_2 (500 ml) y ACN/MeOH (1/1, 1 l) para proporcionar el **Intermedio A-13.** LCMS: 323. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,93 (S, 2H) 8,00-7,97 (m, 3H), 2,35-2,55 (m, 8H)

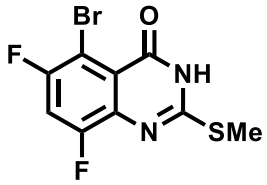
Intermedio A-14: 5-dibromo-4,6-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)quinazolina



A-13 **A-14**

El **Intermedio A-14** se sintetizó de manera similar al **Intermedio A-9** usando el **Intermedio A-13** en lugar del **Intermedio A-8.** LCMS: 340,9.

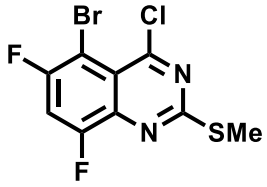
Intermedio A-15: 5-bromo-6,8-difluoro-2-(metiltio)quinazolin-4(3H)-ona.



A-15

El **Intermedio A-15** se sintetizó de manera similar al **Intermedio A-13** usando ácido 2-bromo-6-bromo-3,5-difluorobenzoico en lugar del **Intermedio A-11.** LCMS: 307,0.

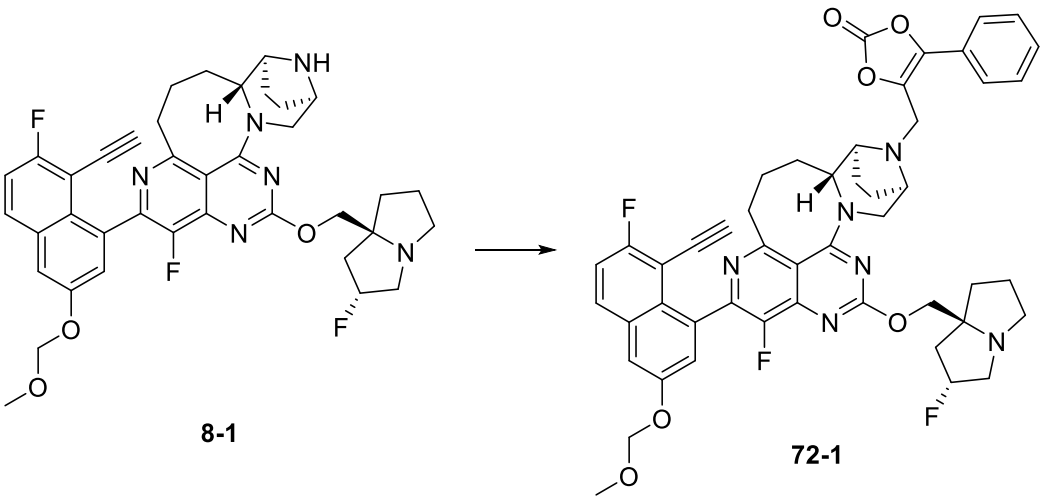
Intermedio A-16: 5-bromo-4-cloro-6,8-difluoro-2-(metiltio)quinazolina



A-16

El **Intermedio A-16** se sintetizó de manera similar al **Intermedio A-9** usando el **Intermedio A-15** en lugar del **Intermedio A-8.** LCMS: 324,9.

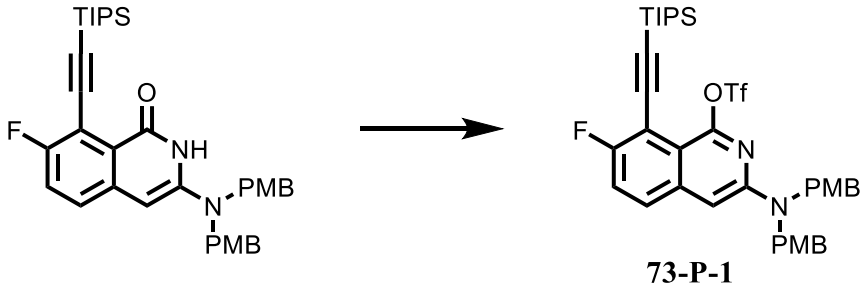
Intermedio 72-1: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-fenil-1,3-dioxol-2-ona



8-1 **72-1**

El **Intermedio 72-1** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 8-2** usando 4-(bromometil)-5-fenil-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-fenil-1,3-dioxol-2-ona. LCMS: 859,2.

Intermedio 73-P-1: 3-(bis(4-metoxibencil)amino)-7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)isoquinolin-1-il trifluorometanosulfonato

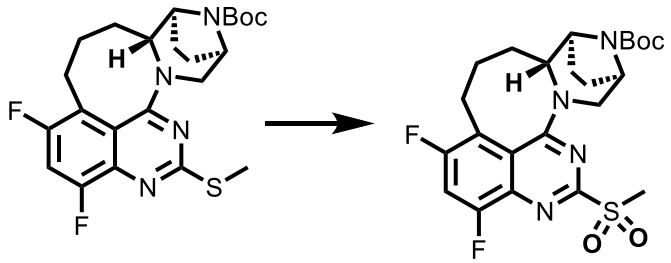


73-P-1

A una solución de 3-(bis(4-metoxibencil)amino)-7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)isoquinolin-1(2H)-ona (preparado de acuerdo con US 2024/0239788) (1,02 g, 1,7 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadieron trietilamina (1,42 ml, 10,2 mmol) y trifluoruro anhídrido metanosulfónico (0,86 ml,

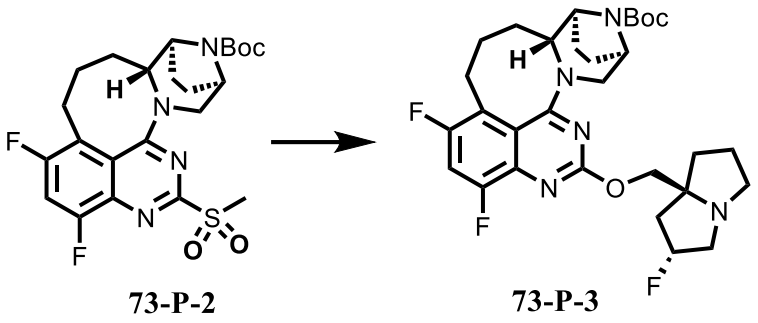
5,11 mmol) a -78 ˚C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 ˚C durante 20 minutos hasta que se consumió todo el material de partida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexano para proporcionar el **Intermedio 73-P-1.** LCMS: 731,3.

Intermedio 73-P-2: (1S,4R,15aR)-10,12-difluoro-8-(metilsulfonil)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolina-16-carboxilato de terc-butilo



El **Intermedio 73-P-2** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 37-3** usando el **Intermedio 28-2** en lugar del **Intermedio 37-2.** LCMS: 495,2

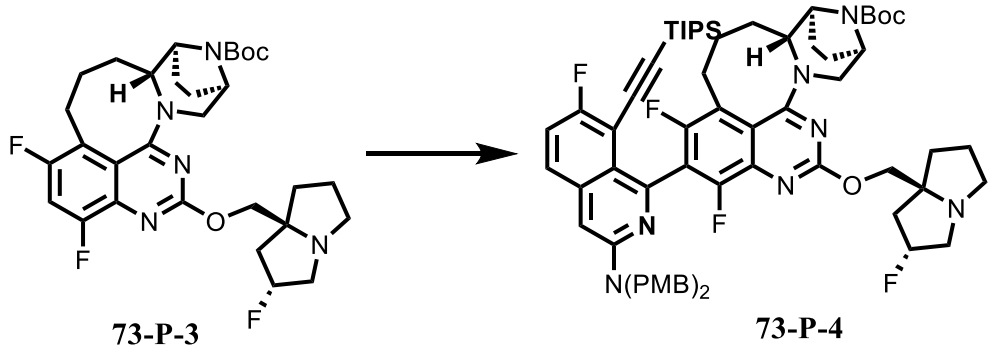
Intermedio 73-P-3: (1S,4R,15aR)-11-bromo-10,12-difluoro-8-(metiltio)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolina-16-carboxilato de terc-butilo



73-P-2 73-P-3

El **Intermedio 73-P-3** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 37-4** usando el **Intermedio 73-P-2** en lugar del **Intermedio 37-3.** LCMS: 574,4.

Intermedio 73-P-4: (1S,4R,15aR)-11-(3-(bis(4-(metoxibencil)amino)-7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)isoquinolin-1-il)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolina-16-carboxilato de terc-butilo

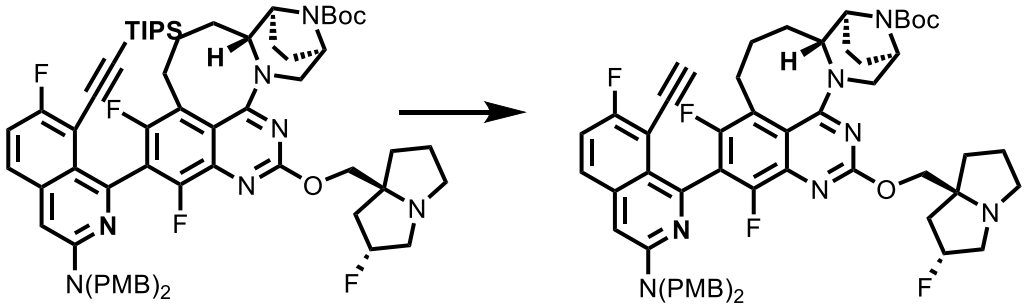


73-P-3 73-P-4

El **intermedio 73-P-3** (30 mg. 0,052 mmol) en un matraz seco se evacuó al vacío y se llenó con nitrógeno tres veces. Se añadió el complejo bis(2,2,6,6-tetrametilpiperidinil)zinc, cloruro de litio y cloruro de magnesio ((TMP)$_2$Zn·2

$MgCl_2 \cdot 2$ LiCl) (0,75 ml de una solución 0,25 M en THF, 0,188 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, verificar la reacción tomando una pequeña alícuota apagada con yodo. Después se añadió una solución del **Intermedio 73-P-1** (76,4 mg, 0,105 mmol) en 0,75 ml de 1,4-dioxano y se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la solución durante 3 minutos. Se añadió CPhos Pd G3 (4,2 mg, 0,0052 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se enfrió lentamente con una solución 1:1 de salmuera y se añadió agua y acetato de etilo. Filtrado a través de una almohadilla de celite si se veía insoluble. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo / hexano para obtener el producto del título. LCMS: 1155,6.

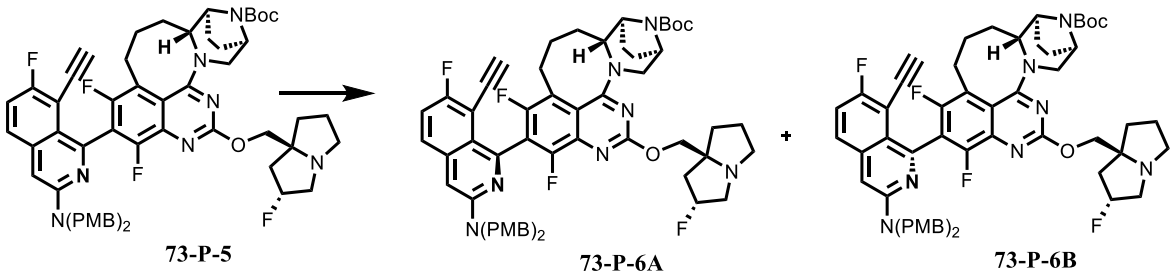
Intermedio 73--5: (1S,4R,15aR)-11-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-8-metil-7-fluoroisoquinolin-1-il)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolina-16-carboxilato de terc-butilo



73-P-4 **73-P-5**

El **Intermedio 73-P-5** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 76-2** usando el **Intermedio 73-P-4** en lugar del **intermedio 76-1.** LCMS:998,5.

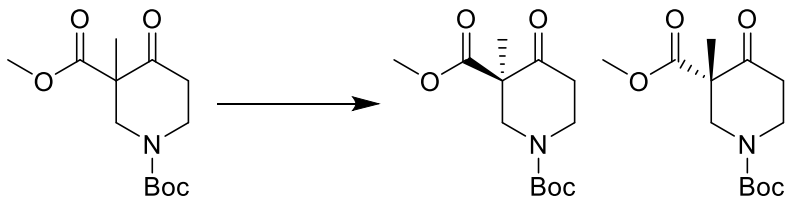
Intermedio 73-P-6A: (1S,4R,15aR)-11-((S)-3-(bis(4-metoxibencil)amino)-8-metil-7-fluoroisoquinolin-1-il)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolina-16-carboxilato de terc-butilo



73-P-5 **73-P-6A** **73-P-6B**

El **intermedio 73-P-6A** se purificó por separación SFC quiral (columna ODH) para producir dos atropisómeros. El **intermedio 73-P-6A** es el pico eluido rápido. LCMS: 998,5.

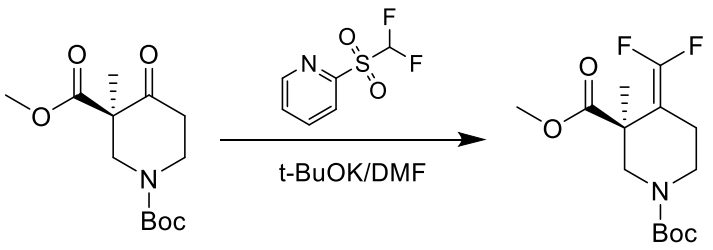
Intermedio 74-1: 3-metil 3-metil-4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de (R)-1-terc-butilo



74-1

El 3-metil 3-metil-4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo (25,0 g, 0,0921 mol) se separó por SFC (SFC: Columna: Daicel Chiralpak® IG (250 mm*50 mm, 10 um); fase móvil: [A: CO_2; B: MeOH (0,1 % de NH_3-H_2O)]; B %: 11,00 %-11,00 %, 5,00 min). El pico con tiempo de retención = 0,635 se asignó como **Intermedio 74-1**. El pico con tiempo de retención = 0,837 se asignó como 3-metil-4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo.

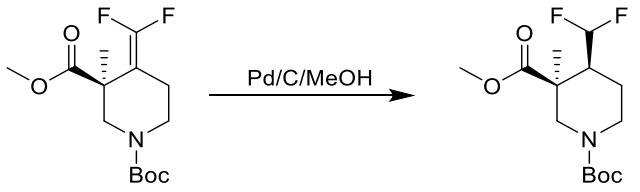
Intermedio 74-2: 3-metil-metilo de 1-(terc-butilo)



74-1 **74-2**

A la mezcla del **Intermedio 74-1** (1,50 g, 0,00553 mol) y 2-(difluorometilsulfonil)piridina (2,14 g, 0,0111 mol) en N, N-dimetilformamida (12,0 ml) y tetrahidrofurano (4,00 ml) se añadió terc-butóxida de potasio (1,00 mol/l, 16,6 ml, 0,0166 mol) a -78 o C, la mezcla se agitó a 25 ^{o}C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró. Al filtrado se añadió EtOAc (20 ml) y después se extrajo con LiCl acuoso saturado (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ultrarrápida en sílice de 12 g, eluyente al 0~20 % de PE / EtOAc en gradiente a 60 ml/min) para dar el **Intermedio 74-2.** LCMS: 250,1 $[M+H]^+$;

Intermedio 74-3: (3S,6S)-4-(difluorometil)-3-metilpiperidina1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(terc-butilo)

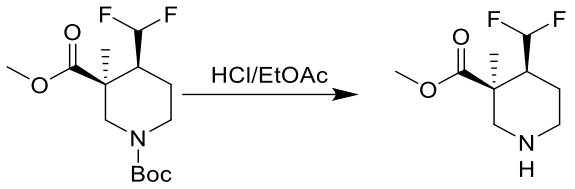


74-2 **74-3**

A la mezcla de Pd/C (0,2 g, 10 % de pureza) en MeOH (10 ml) se añadió el **Intermedio 74-2** (500 mg, 1,64 mmol) bajo N_2, la mezcla se agitó a 30 °C durante 2 horas bajo H_2 (15 PSI). La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en

gel de sílice (columna ultrarrápida en sílice de 8 g, eluyente de 0~30 % de gradiente de PE / EtOAc a 40 ml/min) para dar el **Intermedio 74-3.** LCMS: 252,0 $[M+H-56]^+$.

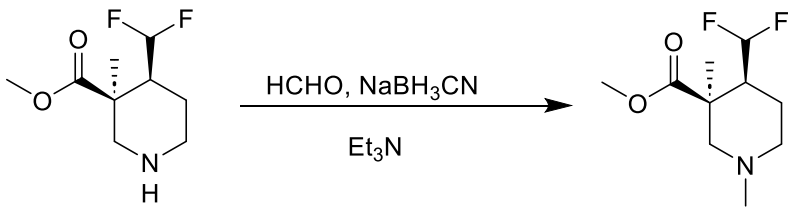
Intermedio 74-4: (3S,4S)-4-(difluorometil)-3-metilpiperidin-3-carboxilato de metilo



74-3 **74-4**

Una mezcla de **Intermedio 74-3** (400 mg, 0,00130 mol) y ácido clorhídrico (4M) en acetato de etilo (3,00 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La torta de filtración se concentró a presión reducida para dar el **Intermedio 74-4**. LCMS: 208,1.

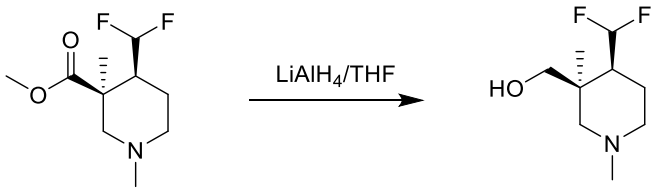
Intermedio 74-5: (3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-carboxilato de metilo



74-4 **74-5**

A la mezcla del **Intermedio 74-4** (450 mg, 0,00217 mol) en metanol (5,00 ml) se añadió trietilamina (0,220 g, 0,00217 mol) y solución acuosa de formaldehído (37,0 % en peso, 0,529 g, 0,00651 mol) y cianoborohidruro de sodio (0,273 g, 0,00434 mol), y la mezcla resultante se calentó a 20 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ultrarrápida en sílice de 4 g, eluyente de 0~20 % de gradiente de DCM / EtOAc a 30 ml/min) para dar el **Intermedio 74-5.** LCMS: 222,0.

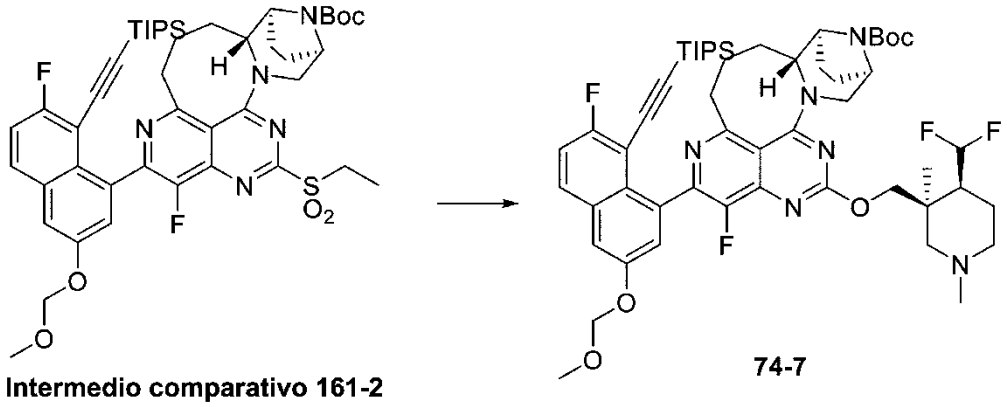
Intermedio 74-6: ((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metanol



74-5 **74-6**

A la mezcla del **Intermedio 74-5** (200 mg, 0,000904 mol) en tetrahidrofurano (2,00 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (2,50 mol/l en tetrahidrofurano, 0,542 ml, 0,00136 mol) a 0 ℃. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. El producto se trituró con $Na_2SO_4.10H_2O$ (0,5 g) a 0 °C y se agitó 12 horas y bajo Na_2. Después la mezcla se filtró y se recogió para dar el **Intermedio 74-6**. LCMS: 194,1.

Intermedio 74-7 (6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(((3*S*,4*S*)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)methoxi)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-*de*]naftaleno-15-carboxilato de *terc*-butilo

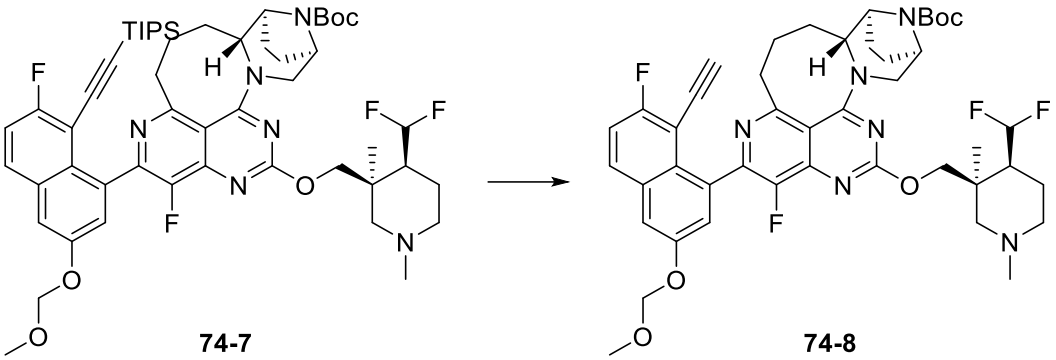


Intermedio comparativo 161-2

74-7

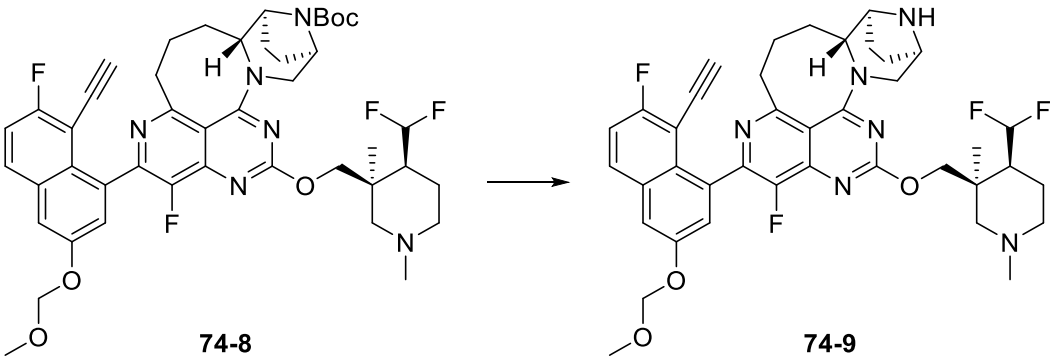
El **Intermedio 74-7** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-3** usando el **Intermedio 74-6** en lugar de ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidr-1*H*-pirrolizin-7a(5 H)-il)metanol y usando el **Intermedio Comparativo 161-2** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicado como US 2023/0374036 en lugar del **Intermedio 11-2.** LCMS: 975,9.

Intermedio 74-8: (6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(((3*S*,4*S*)-4-difluorometil)-1,3-dimetipiperidin-3-yl)methoxi)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoxymethoxy)naftalen-1-il)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-*de*]naftaleno-15-carboxilato de *terc*-butilo



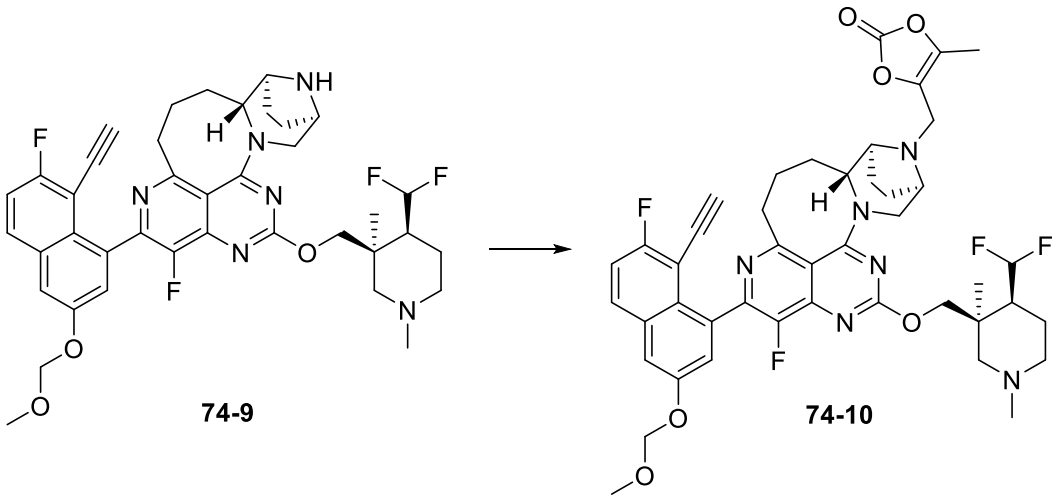
El **Intermedio 74-8** se sintetizó de manera similar al **Intermedio comparativo 13-11** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036, usando el **Intermedio comparativo 74-7** en lugar del **Intermedio comparativo 13-10** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813. LCMS: 819,0.

Intermedio 74-9: (6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(((3*S*,4*S*)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooocta[1,2,3-*de*]naftaleno



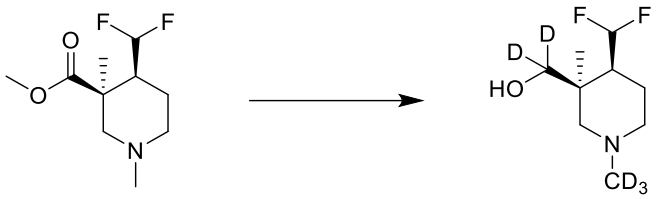
El **Intermedio 74-9** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-5** usando el **Intermedio 74-8** en lugar del **Intermedio 11-4**. LCMS: 719,0.

Intermedio 74-10: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(((3*S*,4*S*)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4 *H*-3,11a,12,1a,12,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta [4,5] ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



El **Intermedio 74-10** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-6** usando el **Intermedio 74-9** en lugar del **Intermedio 11-5.** LCMS: 831,2.

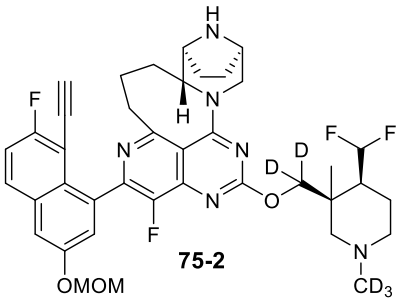
Intermedio 75-1: ((3S,4S)-4-(difluorometil)-3-metil-1-(metil-d_3)piperidin-3-il)metano-d_2-ol



74-5 75-1

Se añadió deuteruro de litio y aluminio (116 mg, 2,76 mmol) a una solución agitada vigorosamente del **Intermedio 74-5** (178 mg, 620 µmol) en tetrahidrofurano (7,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó hasta 60 °C. Después de 19,5 h, la mezcla resultante se enfrió a 0 °C, y se añadió lentamente sulfato sódico decahidratado (1,78 g, 5,52 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla resultante se filtró a través de celite, la torta filtrante se extrajo con acetato de etilo (30 ml), y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. Se añadió solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1,0 M, 15 ml), y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se añadió una solución saturada de carbonato sódico (10 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el **Intermedio 75-1**. LCMS: 199,2.

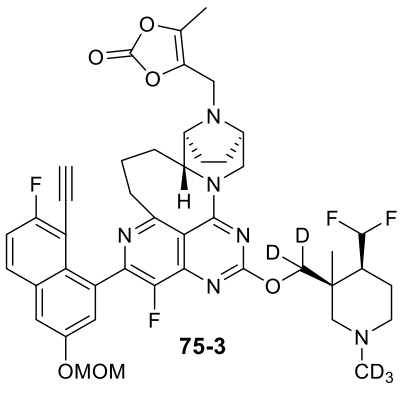
Intermedio 75-2: (6aR,7S,10R)-13-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-3-metil-1-(metil-*d*$_3$)piperidin-3-il)metoxi-*d*$_2$)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-5,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooocta[1,2,3-de]naftaleno



75-2

El **Intermedio 75-2** se sintetizó de una manera similar al **Intermedio 11-5** usando el **Intermedio 75-1** en lugar de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol y usando el **Intermedio comparativo 161-2** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicado como US 2023/0374036 en lugar del **Intermedio 11-4.** LCMS: 724,3.

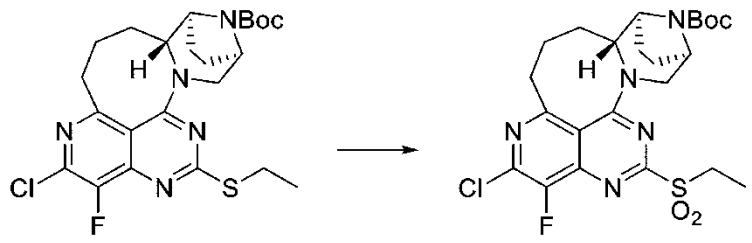
Intermedio 75-3: 4-(((6aR,7S,10R)-13-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-3-metil-1-(metil-d_3)piperidin-3-yl)metoxi-d_2)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de] naftalen-15-il) metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



75-3

Se añadió 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (21,1 µl, 191 µmol) durante 1 minuto a través de una jeringa a una mezcla vigorosamente agitada del **Intermedio 75-2** (132 mg, 186 µmol), en *N*,N-dimetilformamida (0,5 ml) a 0 °C. Después de 135 min, se añadieron secuencialmente ácido acético (100 µl), éter etílico (40 ml) y acetato de etilo (20 ml), y la mezcla bifásica resultante se agitó. Se añadió la solución acuosa de bicarbonato de sodio (5,0 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (2 × 75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos, cada uno contiene 3 % de trietilamina) para dar el **Intermedio 75-3.** LCMS: 836,3.

Intermedio 76-1: 6a*R*,7*S*,10*R*)-2-cloro-13-(etilsulfonil)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftaleno-15-carboxilato de *terc*-butilo

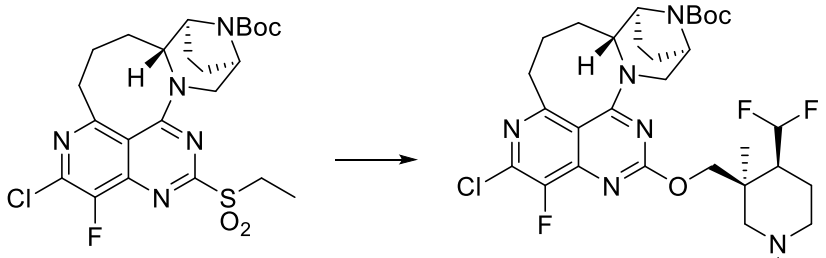


Intermedio comparativo 75-7 → **76-1**

Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (77 % en peso/710 mg, 3,2 mmol) a una solución vigorosamente agitada del **Intermedio comparativo 75-7** de la solicitud de

los EE. UU. núm. 18/303.813, publicado como US 2023/0374036 (626 mg, 1,27 mmol) en diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente. Después de 25 min, la mezcla resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (0 a 40 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 76-1**. LCMS: 526,2.

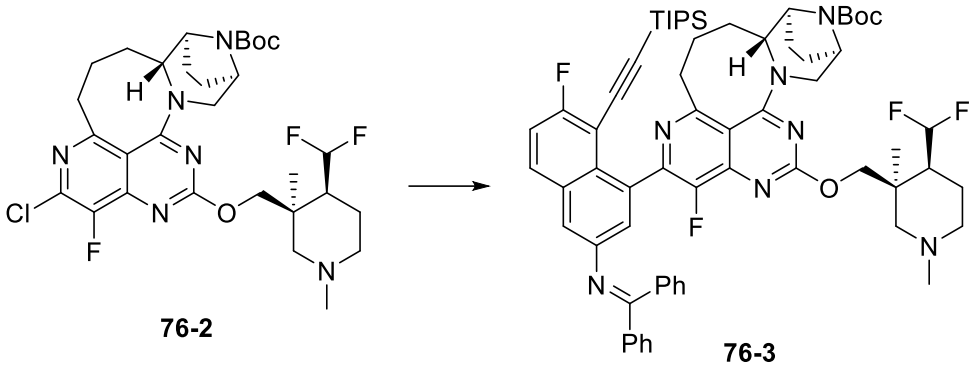
Intermedio 76-2: (6a*R*,7*S*,10*R*)-2-cloro-13-(((3*S*,4*S*)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftaleno-15-carboxilato de *terc*-butilo



El **Intermedio 76-2** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-3** usando el **Intermedio 74-6** en lugar de((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol y usando el **Intermedio 76-1** en lugar del **Intermedio 11-2.** LCMS: 625,0.

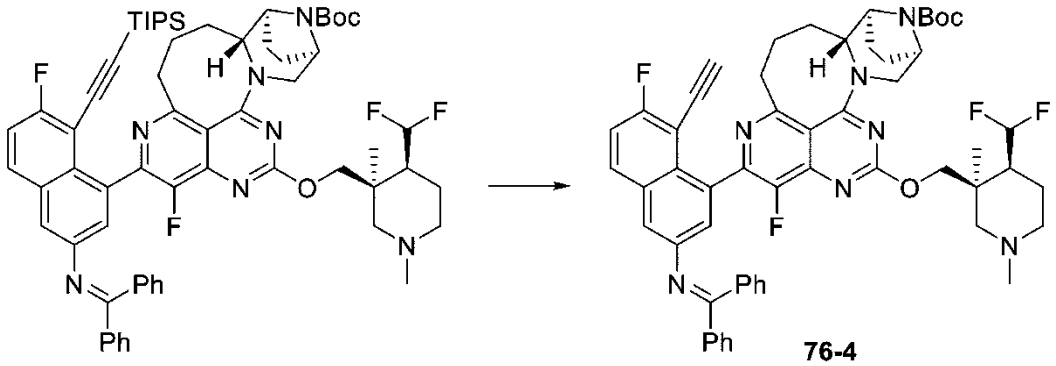
Intermedio 76-3: (6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(((3*S*,4*S*)-4-(difluorometil)-1,3-dimetipiperidin-3-il)metoxi)-2-(3-((difenilmetiene)amino)-7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-

3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-*de*]naftaleno-15-carboxilato de *terc*-butilo



El **intermedio 76-3** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 80-1** usando el **Intermedio 76-2** en lugar del **Intermedio comparativo 75-9** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036. LCMS: 1094,5.

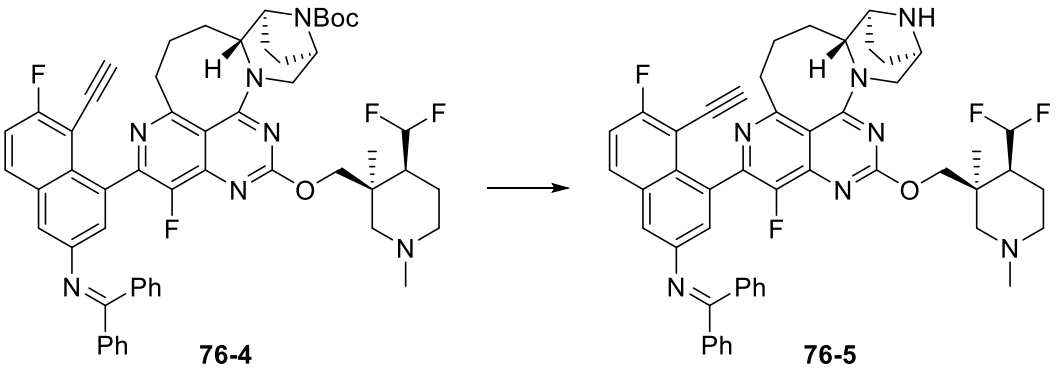
Intermedio 76-4: (6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(((3*S*,4*S*)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-2-(3-((difenilmetilene)amino)-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il))-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-*de*]naftaleno-15-carboxilato de *terc*-butilo



Intermedio comparativo 76-3 **76-4**

El **Intermedio 76-4** se sintetizó de manera similar al **Intermedio comparativo 13-11** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036, usando el **Intermedio comparativo 76-3** en lugar del **Intermedio comparativo 13-10** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813. LCMS: 938,2.

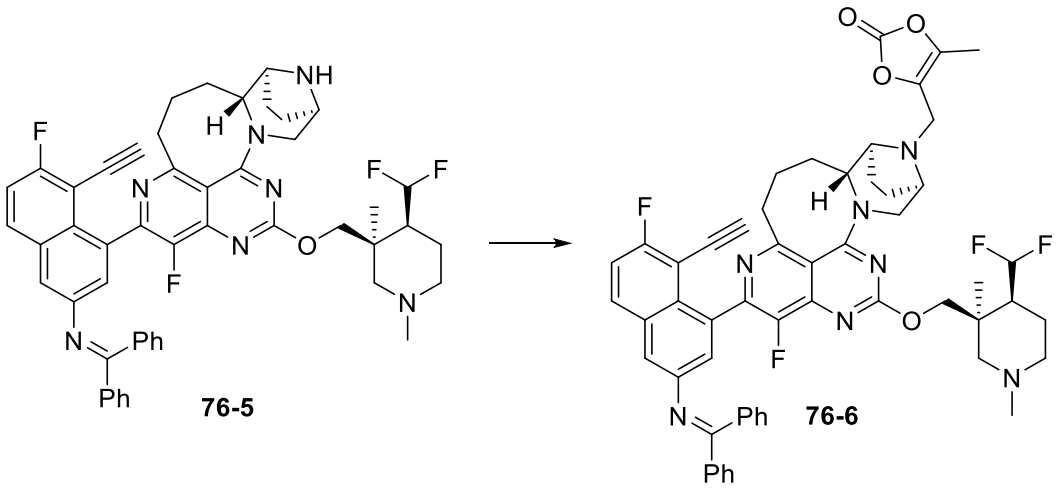
Intermedio 76-5: *N*-(4-((6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(((3*S*,4*S*)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de] naftalen-2-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-il)-1,1-difenilmetanimina



76-4 **76-5**

El **Intermedio 76-5** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-5** usando el **Intermedio 76-4** en lugar del **Intermedio 11-4.** LCMS: 838,3.

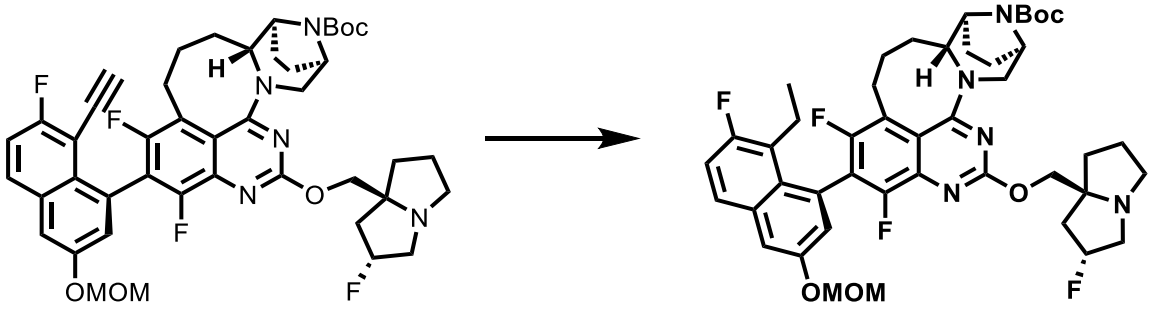
Intermedio 76-6: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(((3*S*,4*S*)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-2-(3-((diphenilmetilene)amino)-8-etinil-7-fluoronaphthalen-1-il)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



El **Intermedio 76-6** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-6** usando el **Intermedio 76-5** en lugar del **Intermedio 11-5.** LCMS: 950,2.

Intermedio 77-1: ((1S,4R,11R,15aR)-11-(8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-

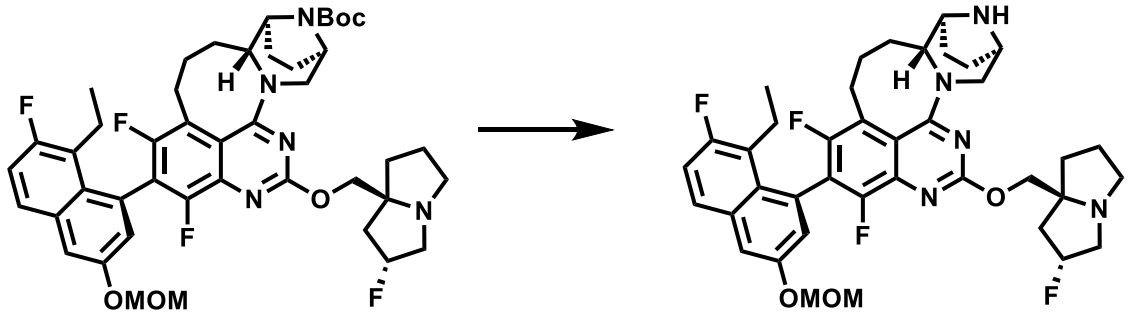
octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolina-16-carboxilato de *terc*-butilo



28-7 **77-1**

El **intermedio 28-7** (10 mg, 0,013 mmol) se disolvió en 3 ml de etanol y 3 ml de acetato de etilo. La solución de reacción se esparció bajo una atmósfera de argón. Se añadió hidróxido de paladio al carbono (20 % en peso de carga, 1,8 mg, 0,0025 mmol). La mezcla de reacción se roció en una atmósfera de hidrógeno (1 atm, globo) y se dejó agitar vigorosamente durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla se roció con argón y se filtró cuidadosamente a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró hasta secarse y se usó directamente para la etapa siguiente. LCMS: 806,4.

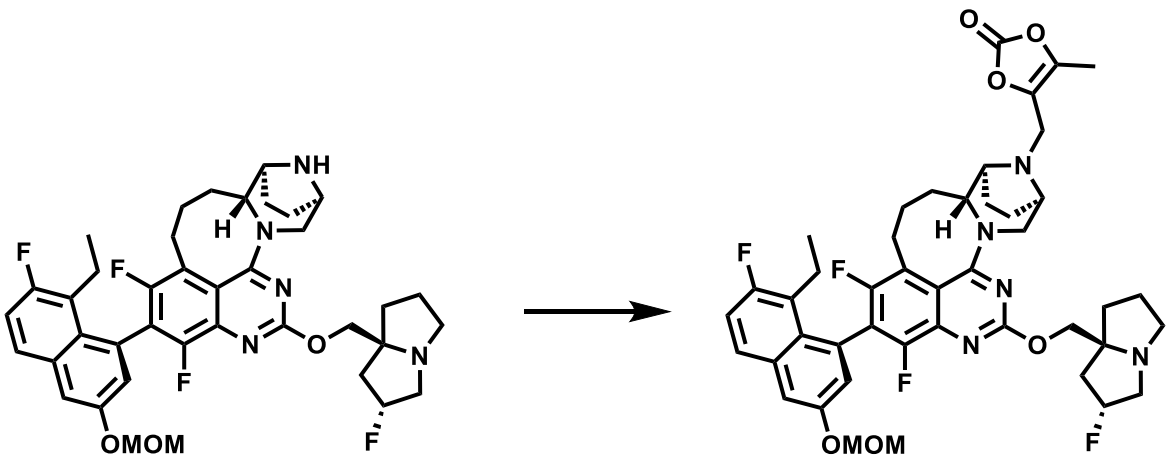
Intermedio 77-2: (1S,4R,11R,15aR)-11-(8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolina



77-1 77-2

El **Intermedio 77-1** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-5** usando el **Intermedio 77-1** en lugar del **Intermedio 11-4.** LCMS: 706,4.

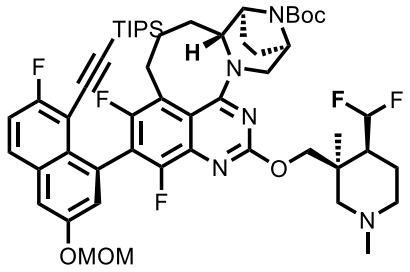
Intermedio 77-3: 4-(((1S,4R,11R,15aR)-11-(8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-2-il)10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolin-16-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



77-2 77-3

El **Intermedio 77-2** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-6** usando el **Intermedio 77-1** en lugar del **Intermedio 11-5.** LCMS: 818,4.

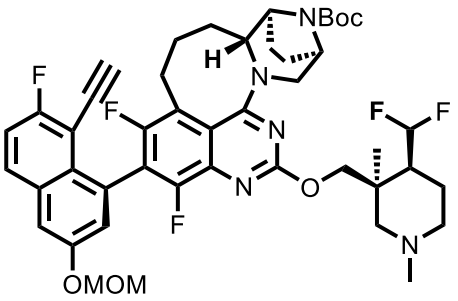
Intermedio 78-1: (1S,4R,15aR)-8-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il) metoxi)-10,12-difluoro-11-((R)-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolina-16-carboxilato de terc-butilo



78-1

El **Intermedio 78-1** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 28-5B** usando el **Intermedio 74-2** en lugar del **Intermedio 1-12.** LCMS: 992,6.

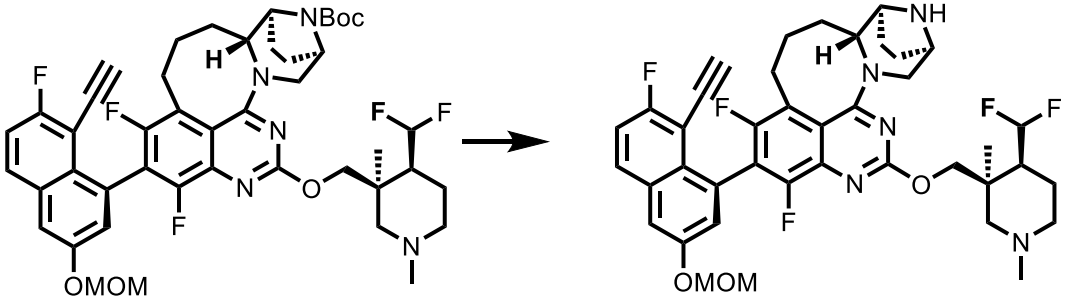
Intermedio 78-2: (1S,4R,15aR)-8-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-11-((R)-8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-10,12-difluoro-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolina-16-carboxilato de terc-butilo



78-2

El **Intermedio 78-2** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 76-2** usando el **Intermedio 78-1** en lugar del **Intermedio 76-1.** LCMS: 836,4.

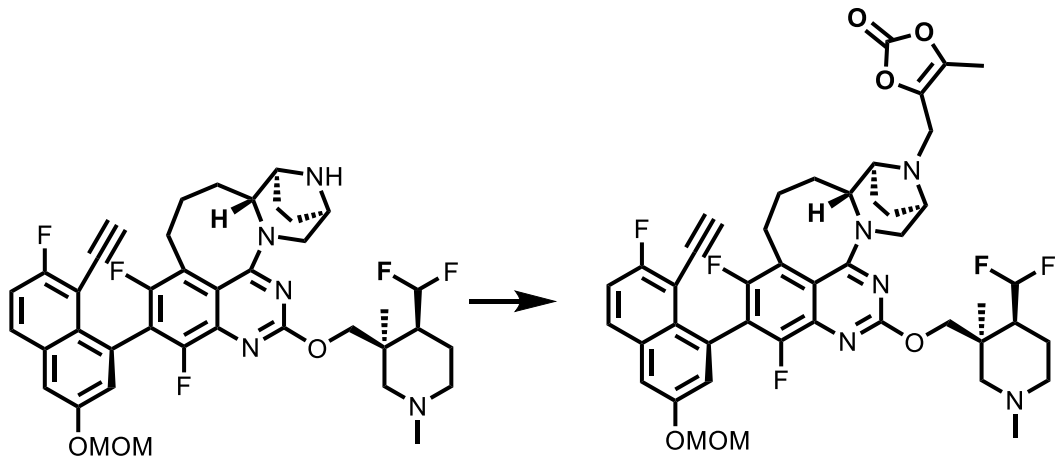
Intermedio 78-3: (1S,4R,15aR)-8-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il) metoxi)-11-((R)-8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-10,12-difluoro-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-iminoazepino[1',2':1,8]azocino [2,3,4-de]quinazolina



78-2 **78-3**

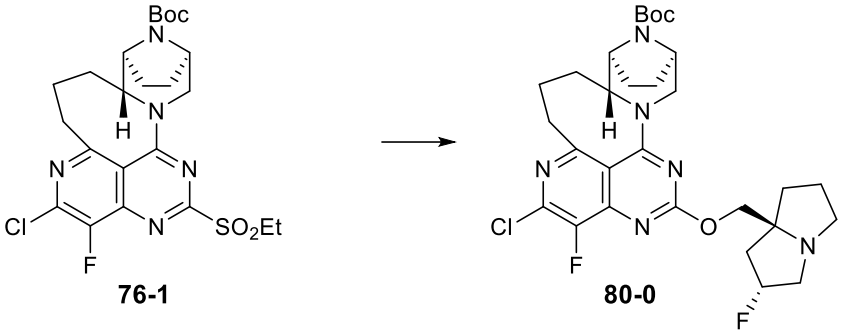
El **Intermedio 78-3** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-5** usando el **Intermedio 78-2** en lugar del **Intermedio 11-4.** LCMS: 736,4.

Intermedio 78-4: 4-(((1S,4R,15aR)-8-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-11-((R)-8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-10.2-difluoro-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidrohidroxilo-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolin-16-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



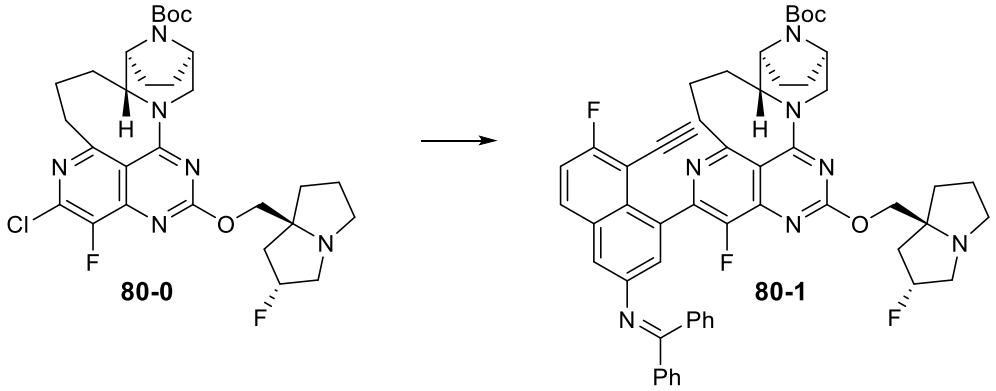
El **Intermedio 78-4** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 11-6** usando el **Intermedio 78-3** en lugar del **Intermedio 11-5.** LCMS: 848,4.

Intermedio 80-0: (6aR,7S,10R)-2-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftaleno-15-carboxilato de terc-butilo



Se añadió la solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en tetrahidrofurano, 1,58 ml, 1,6 mmol) durante 1 minuto a través de jeringa a una solución agitada del **Intermedio 76-1** (666 mg, 1,27 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (12,0 ml) a 0 ºC. Después de 30 min, se añadieron secuencialmente una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturada (5,0 ml), éter etílico (100 ml), y acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con una mezcla de agua y salmuera (3:1 v: v, 40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida de columna en gel de sílice (0 a 30 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 80-0**. LCMS: 591,2.

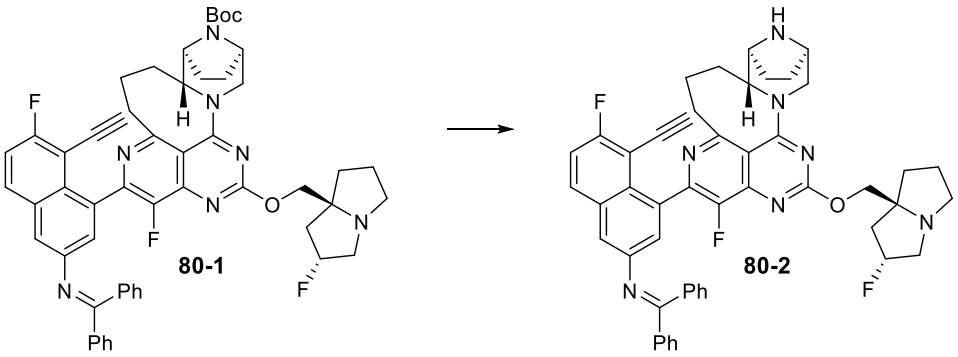
Intermedio 80-11: (6aR,7S,10R)-2-(3-((difenilmetileno)amino)-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftaleno-15-carboxilato de terc-butilo



La solución acuosa de fosfato de potasio (2,0 M, 51,8 ml, 100 mmol) se añadió a través de una jeringa a una mezcla agitada vigorosamente del **Intermedio 80-0** (20,4 g, 34,5 mmol), *N*-(6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-2-il)-1,1-difenilmetanimina (24,0 g, 38,0 mmol), metanosulfonato de [(di(1-adamantil)-butilfosfina)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (1,26 g, 1,73 mmol), y 1,4-dioxano (80 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó hasta 80 °C. Después de 75 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron secuencialmente éter etílico (500 ml) y acetato de etilo (50 ml) a la mezcla. La capa orgánica se lavó con una mezcla de agua y salmuera (1:1 v: v, 150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en *N*,*N*-dimetilformamida (40 ml) y metiltetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (3,64 ml, 34,5 mmol) y fluoruro de cesio (26,2 ml, 173 mmol) se añadieron secuencialmente, y la mezcla resultante se calentó a 60 °C. Después de 55 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron secuencialmente éter etílico (1,0 l), acetato de etilo (100 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), y solución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 ml). La capa orgánica se lavó

secuencialmente con agua (900 ml) y una mezcla de agua y salmuera (8:1 v:v, 900 ml), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 80-1.** LCMS: 904,4.

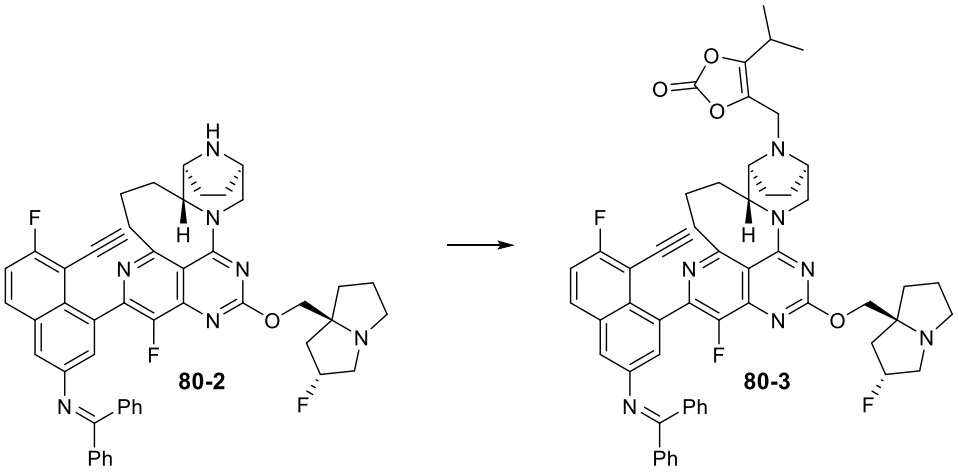
Intermedio 80-2: N-(5-etinil-6-fluoro-4-((6aR,7S,10R)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-2-il)-1,1-difenilmetanimina



Se añadió trifluorometanosulfato de trimetilsililo (1,87 µl, 10,3 mmol) durante 2 minutos a través de una jeringa a una mezcla agitada vigorosamente del **Intermedio 80-1** (6,23 g, 6,89 mmol), trietilamina (288 µl, 2,07 mmol) y diclorometano (14 ml) a 0 °C. Después de 28 minutos, se añadieron secuencialmente metanol (16 ml) y trietilamina (1,3 ml) y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 15 minutos, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (250 ml), y se añadieron secuencialmente una

solución de carbonato de sodio acuosa saturada (30 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el **Intermedio 80-2.** LCMS: 804,3.

Intermedio 80-3: 4-(((6aR,7S,10R)-2-(3-((difenilmetileno)amino)-(-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-isopropil-1,3-dioxol-2-ona

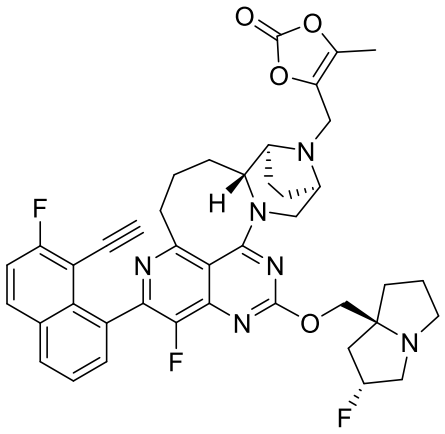


4-(bromometil)-5-isopropil-1,3-dioxol-2-ona (*Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1161) (24,3 mg, 110 µmol) se añadió a una mezcla vigorosamente agitada de **Intermedio 80-2** (84,0 mg, 104 µmol), carbonato potásico (86,6 mg, 627 µmol) y *N,N*-dimetilformamida (0,3 ml) a 0 °C. Después de 100 min, se añadieron secuencialmente ácido acético (70 µl), éter etílico (40 ml) y acetato de etilo (20 ml), se agitó la mezcla bifásica resultante. Se añadió la solución de

bicarbonato de sodio acuosa (10 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (2 × 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (0 a 100 % acetato de etilo en hexanos, cada uno conteniendo 3 % de trietilamina) para dar el **Intermedio 80-3.** LCMS: 944,2.

III. Compuestos

Ejemplo 1, Compuesto 1: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona

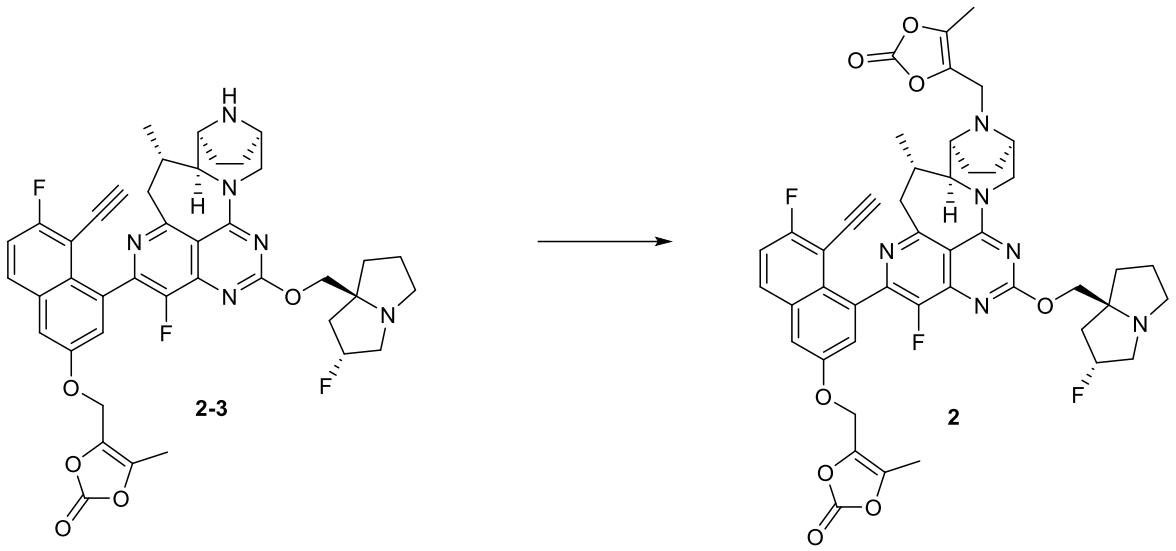


1

Se añadió 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (187 µl, 1,69 mmol) durante 6 minutos a una mezcla agitada vigorosamente de (6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-

7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftaleno preparado de acuerdo con el **Ejemplo comparativo 76** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036 (1,00 g, 1,61 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (294 µl, 1,69 mmol), acetonitrilo (14 ml) y diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente. Después de 14 minutos, la mezcla resultante se calentó hasta 65 °C. Después de 50 minutos, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (ácido acético al 0,1 % en acetonitrilo/agua) para dar el **Ejemplo 1.** ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d3) δ 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,3 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 7,74 (t, J = 56,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 1H), 5,70 – 4,09 (m, 1H), 4,08 – 2,85 (m, 1H), 2,83 – 1,08 (m, 1H). LCMS: 737,3.

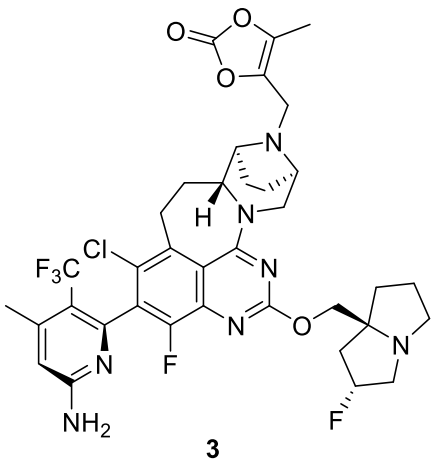
Ejemplo 2, Compuesto 2: 4-(((5-etinil-6-fluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-14-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil)-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-2-il)naftalen-2-il)oxi)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



Se añadió 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (7,9 mg, 0,041 mmol) a la solución del **Intermedio 2-3** (28 mg, 0,037 mmol) y DIPEA (14,4 mg, 0,112 mmol) en DCM (1 ml) a 0 ˚C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (TFA al 0,1 % en acetonitrilo/agua) para dar el **Ejemplo 2.** ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,07 (dd, *J* = 9,1, 5,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 4,1, 2,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,35 (m, 2H), 5,60 (d, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 5,03 – 4,96 (m, 1H), 4,78 (dd, *J* = 12,4, 6,9 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,11 – 3,41 (m, 10H), 3,26 – 2,30 (m, 8H), 2,27 – 2,10 (m, 9H), 1,22 - 1,11 (m, 3H). LCMS: 865,2.

Ejemplo 3, Compuesto 3: l4-(((1S,4R,14aR)-11-((R)-6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-12-cloro-10-fluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,4,5,13,14,14a-

octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolin-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona

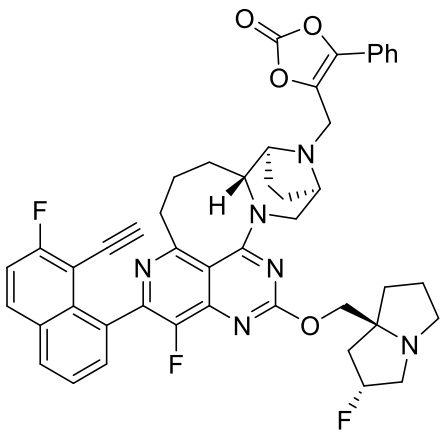


3

El **Ejemplo 3** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 1** usando (R)-6-((1R,4S,14aR)-12-cloro-10-fluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolin-11-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (**Compuesto ejemplo 6**) en lugar de (6aR,7S,10R)-2-(8-etinil- 7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftaleno. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,68 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,73 – 5,41 (m, 2H), 4,76 – 4,59 (m, 2H), 4,46 - 4,23 (m, 4H), 4,16 – 3,82 (m, 5H), 3,69 – 3,43 (m, 2H), 3,19 – 3,02 (m, 1H), 2,81 – 1,88 (m, 15H). LCMS: 762,2.

Ejemplo 4, Compuesto 4: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-

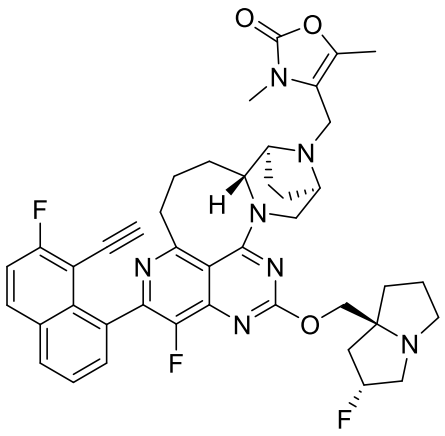
il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-fenil-1,3-dioxol-2-ona



4

El **Ejemplo 4** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 1** usando 4-(bromometil)-5-fenil-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,18 – 8,08 (m, 2H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 7,59 – 7,42 (m, 4H), 5,56 – 5,03 (m, 2H), 4,32 – 2,42 (m, 15H), 2,36 – 1,18 (m, 14H). LCMS: 799,2.

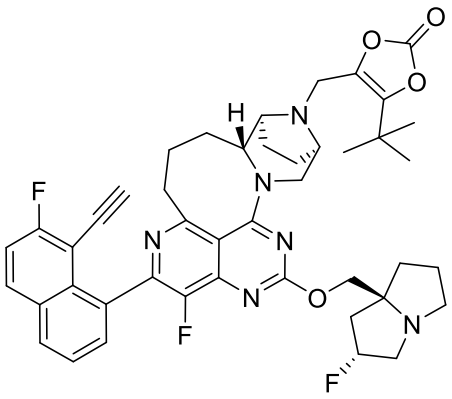
Ejemplo 5, Compuesto 5: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-3,5-dimetiloxazol-2(3*H*)-ona



5

Se añadió trifenilfosfina (29,0 mg, 111 µmol) a una mezcla agitada vigorosamente de (6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftaleno preparada de acuerdo con el Ejemplo 76 de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036 (60,1 mg, 96,2 µmol), 4-(hidroximetil)-3,5-dimetiloxazol-2(*3H*)-ona (WO2021154842) (14,5 mg, 101 µmol), tetrabromuro de carbono (63,8 mg, 192 µmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (17,6 µl, 101 µmol) y diclorometano a 0 °C. Después de 2 minutos, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 44 minutos, la mezcla resultante se calentó hasta 50 °C. Después de 120 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (ácido acético al 0,1 % en acetonitrilo/agua) para dar el **Ejemplo 5.** ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_3) δ 8,31 – 8,01 (m, 2H), 7,81 – 7,58 (m, 2H), 7,54 – 7,38 (m, 1H), 5,48 – 5,09 (m, 1,5H), 4,32 – 3,69 (m, 2,5H), 3,54 – 2,42 (m, 16H), 2,40 – 1,15 (m, 17H). LCMS: 750,2.

Ejemplo 6, Compuesto 6: 4-(*terc*-butilo)-5-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-1,3-dioxol-2-ona



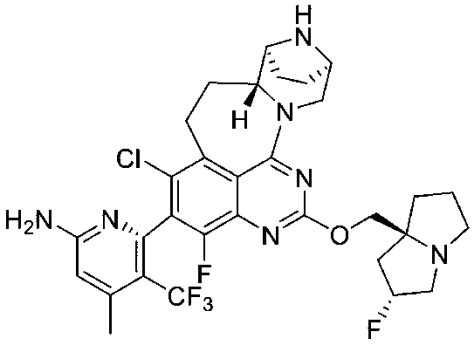
6

El **Ejemplo 6** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 1** usando 4-(bromometil)-5-(terc-butilo)-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,18 – 8,05 (m, 2H), 7,73 – 7,57 (m, 2H), 7,49 – 7,40 (m, 1H), 5,42 – 5,12 (m, 2H), 4,26 – 4,07 (m, 2H), 3,82 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,50– 3,01 (m, 9H), 2,98 – 2,84 (m, 1H), 2,84 – 2,70 (m, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 1H), 2,25– 1,36 (m, 14H), 1,32 (s, 9H). LCMS: 779,1.

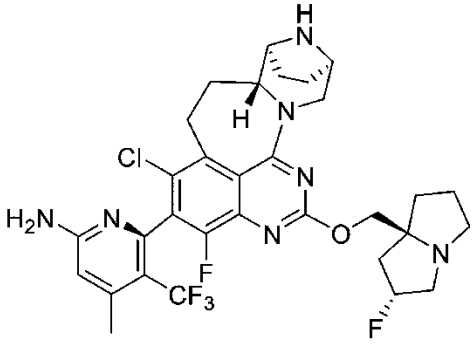
Ejemplo comparativo 5, Compuesto comparativo 5: (S)-6-((1S,4R,14aR)-12-cloro-10-fluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-

epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolin-11-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

Ejemplo comparativo 6, Compuesto comparativo 6: (R)-6-((1S,4R,14aR)-12-cloro-10-fluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolin-11-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Ejemplo comparativo 5

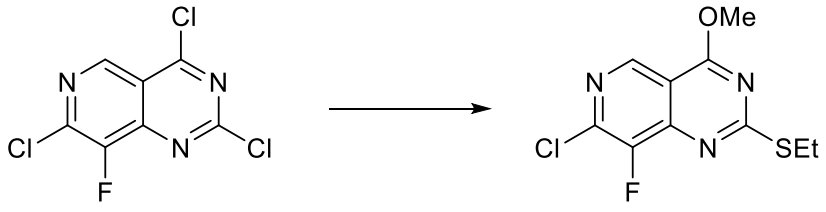


Ejemplo comparativo 6

La solución de la mezcla del **Intermedio B5-5** y el **Intermedio B6-3** (120 mg, 0,121 mmol) en TFA (2 ml) se agitó a 50 ºC durante 3,5 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. Después de concentrarse al vacío, la mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (TFA al 0,1 % en acetonitrilo/agua). La mezcla se separó por SFC quiral [columna: C9-5 (3 × 25 cm), metanol al 50 % (DEA al 0,1 %)/CO_2, 100 bar, 85 ml/min] para dar el **Ejemplo comparativo 5** (fracción eluída más rápidamente) y el **Ejemplo comparativo 6** (fracción eluída más lentamente). **Ejemplo comparativo 5**: ^{1}H

NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,61 (s, 1H), 5,41 – 5,22 (m, 2H), 4,32 – 4,15 (m, 2H), 4,07 – 3,96 (m, 1H), 3,83 – 3,60 (m, 2H), 3,44 – 3,35 (m, 2H), 3,30 – 3,14 (m, 4H), 3,07 – 2,84 (m, 3H), 2,45 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 2,40 – 1,56 (m, 11H), 1,25 (dd, *J* = 18,1, 7,2 Hz, 1H). LCMS: 650,1 $[M + H]^+$. **Ejemplo comparativo 6**: ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,63 - 6,58 (m, 1H), 5,41 – 5,12 (m, 2H), 4,32 – 4,14 (m, 2H), 3,99 (dd, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 16,0, 8,7 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,30 – 3,14 (m, 4H), 3,07 - 2,72 (m, 3H), 2,50 – 2,42 (m, 3H), 2,39 – 1,64 (m, 11H), 1,21 (dd, *J* = 7,2 Hz, 1H). LCMS: 650,1.

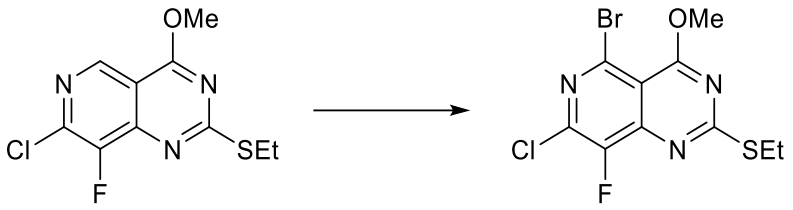
Ejemplo comparativo 64, Compuesto comparativo 64 de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036: 5-etinil-6-fluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol



13-1

Se añadió solución de metóxido de sodio (25 % en peso en metanol, 4,54 ml, 20 mmol) durante 15 minutos a través de una bomba de jeringa a una solución vigorosamente agitada de 2,4,7-tricloro-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidina (5,01 g,

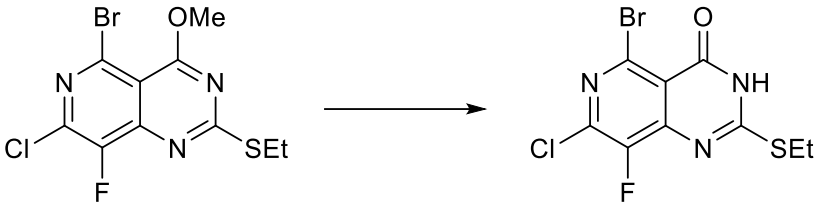
19,8 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (70 ml) a -20 °C. Después de 11 minutos, se añadió etanotiol (4,41 ml, 59,5 mmol) durante 1 minutos mediante jeringa. Después de 1 minuto, se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (11,1 ml, 63,5 mmol) durante 2 minutos a través de una jeringa. Después de 11 minutos, la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la mezcla resultante se calentó hasta 70 °C. Después de 22 horas, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron secuencialmente ácido cítrico (3,0 g), dietil éter (200 ml), y acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (0 % a 11 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 13-1.** LCMS: 274,0.



13-1 **13-2**

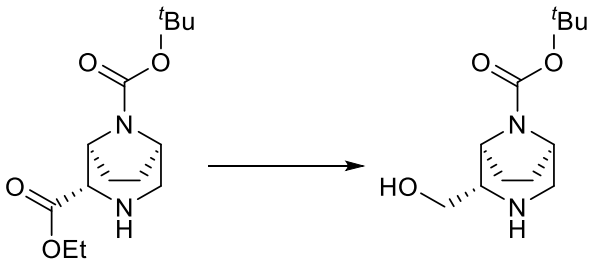
Se añadió solución de complejo de cloruro de litio de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio (1,0 M en tetrahidrofurano, 14,4 ml, 14 mmol) durante 20 minutos a través de una bomba de jeringa a una solución agitada vigorosamente del **Intermedio** 13-1 (1,00 g, 3,65 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) a 0 °C. Después de 60 minutos, se añadió mediante una jeringa una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (4,76 g, 14,6 mmol) en tetrahidrofurano (8,0 ml). Después de 120 minutos, se añadieron secuencialmente ácido cítrico (5,0 g), dietil éter (200 ml) y

acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 × 150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (0 % a 5 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 13-2.** LCMS: 351,9.



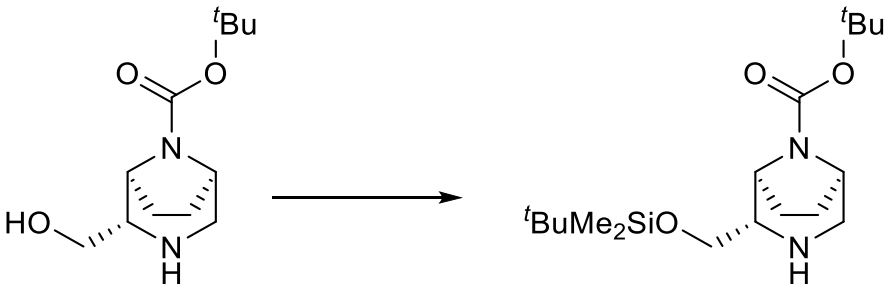
13-2 **13-3**

Se añadió yoduro de sodio (1,90 g, 12,7 mmol) a una solución agitada vigorosamente del **Intermedio 13-2** (895 mg, 2,54 µmol) en ácido acético (12,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó hasta 80 °C. Después de 2,5 horas, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron secuencialmente acetato de etilo (100 ml) y solución acuosa de tiosulfato de sodio (1,0 M, 2,0 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el **Intermedio 13-3.** LCMS: 337,9.



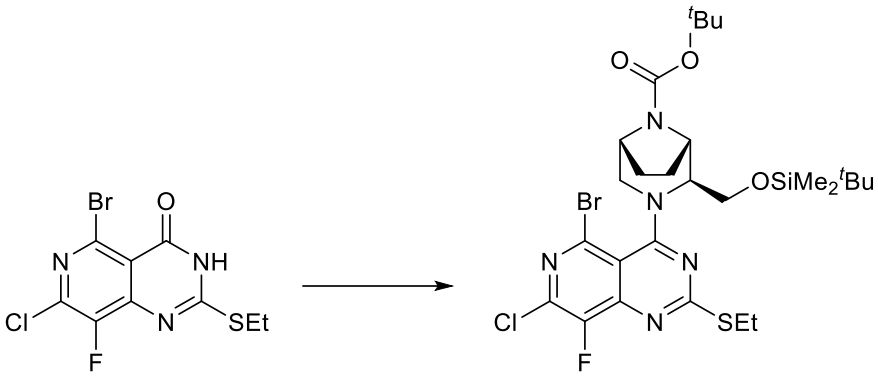
13-4

Se añadió hidruro de litio y aluminio (818 mg, 21,6 mmol) a una solución agitada vigorosamente de (1*S*,2*S*,5*R*)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-2,8-dicarboxilato de 2-etilo de 8-(terc-butilo) (3,07 g, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) a 0 °C. Después de 60 minutos, se añadieron secuencialmente agua (820 µl), solución acuosa de hidróxido de sodio (2,0 M, 1,53 ml), agua (1,74 ml) y diclorometano (100 ml). La suspensión resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el **Intermedio 13-4.** LCMS: 243,2.



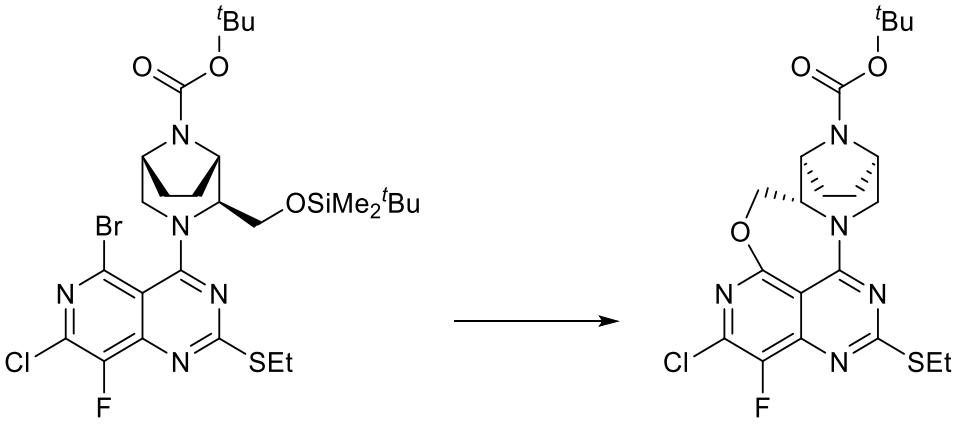
13-4 **13-5**

Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (2,44 g, 16,2 mmol) a una mezcla agitada del **Intermedio 13-4** (2,61 g, 10,8 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (132 mg, 1,08 mmol), trietilamina (3,00 ml, 21,6 mmol), y diclorometano (70 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 horas, se añadieron secuencialmente dietil éter (200 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (0 % a 70 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 13-5.** LCMS: 357,2.



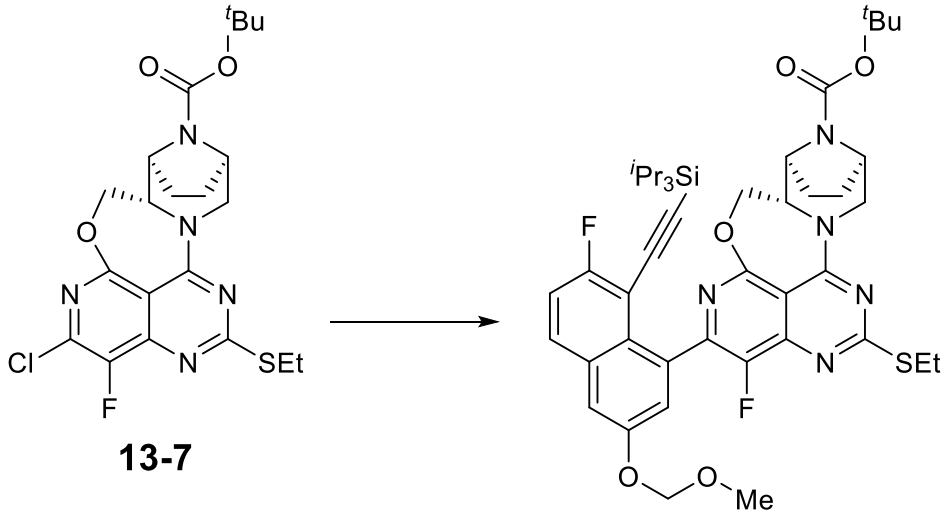
13-3 **13-6**

N,*N*-diisopropiletilamina (884 µl, 5,08 mmol) se añadió a través de una jeringa a una mezcla del **Intermedio 13-3** (839 mg, 2,48 mmol) y oxicloruro de fósforo(V) (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó hasta 80 °C. Después de 10 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se añadió diclorometano (20 ml), la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C, y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,33 ml, 7,61 mmol) y una solución del **Intermedio 13-5** (905 mg, 2,54 mmol) en diclorometano (4,0 ml) se añadieron secuencialmente. Después de 50 minutos, se añadieron secuencialmente ácido cítrico (2,0 g), dietil éter (100 ml), y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 × 75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 % a 13 % en hexanos) para dar el **Intermedio 13-6.** LCMS: 676,1.



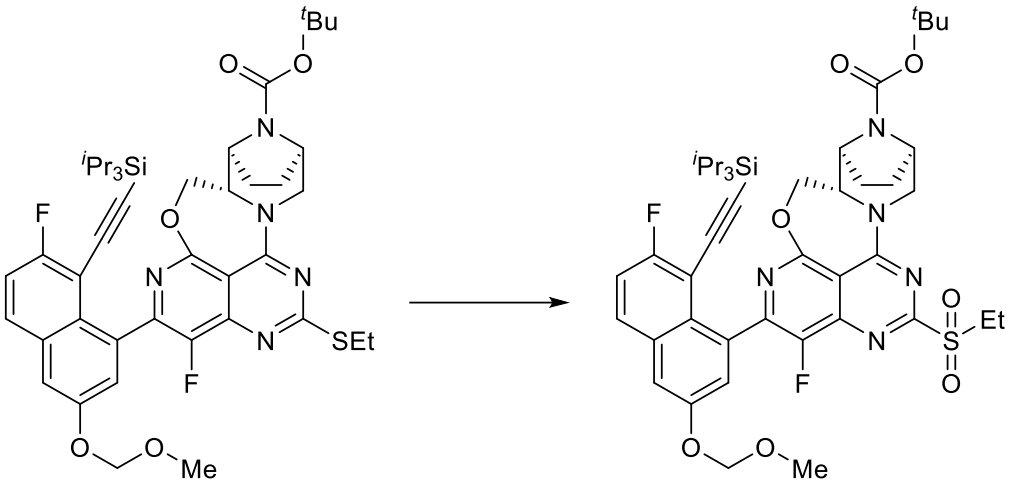
13-6 **13-7**

Se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 8,18 ml, 8,2 mmol) durante 2 minutos a través de una jeringa a una solución agitada vigorosamente del **Intermedio 13-6** (1,39 g, 2,05 mmol) en tetrahidrofurano (110 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 23 horas, se añadieron secuencialmente una solución de cloruro de amonio acuosa saturada (20 ml) y dietil éter (400 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 × 400 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (0 % a 35 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 13-7.** LCMS: 482,1.



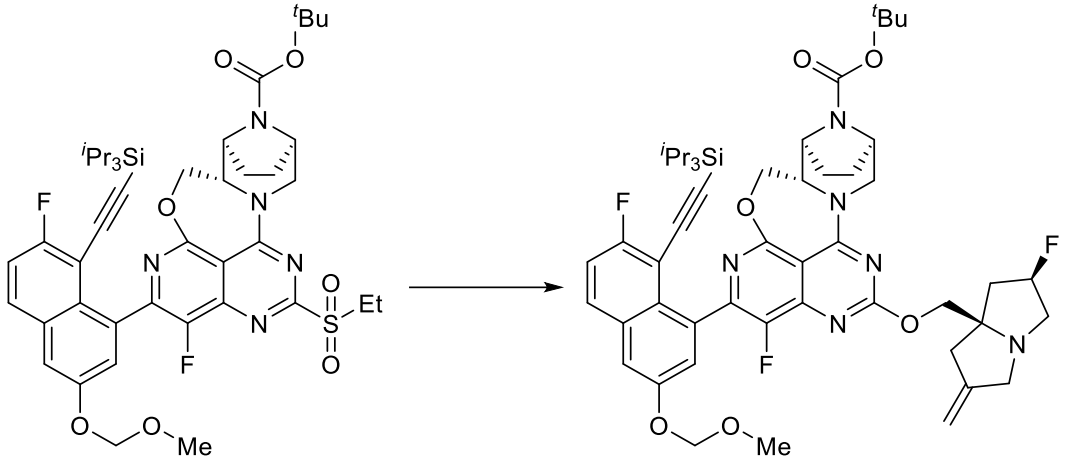
13-7 **13-8**

Una mezcla agitada vigorosamente del **Intermedio 13-7** (722 mg, 1,50 mmol), ((2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etinil)triisopropilsilano (preparado de acuerdo con, por ejemplo, WO 2021/041671) (768 mg, 1,50 mmol), solución acuosa de fosfato de potasio (1,5 M, 4,99 ml, 7,5 mmol), metanosulfonato de [(di(1-adamantil)-butilfosfina)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (218 mg, 300 µmol), y tetrahidrofurano (8,0 ml) se calentó hasta 70 °C. Después de 105 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron secuencialmente dietil éter (100 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (60 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (0 % a 45 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 13-8.** LCMS: 832,4.



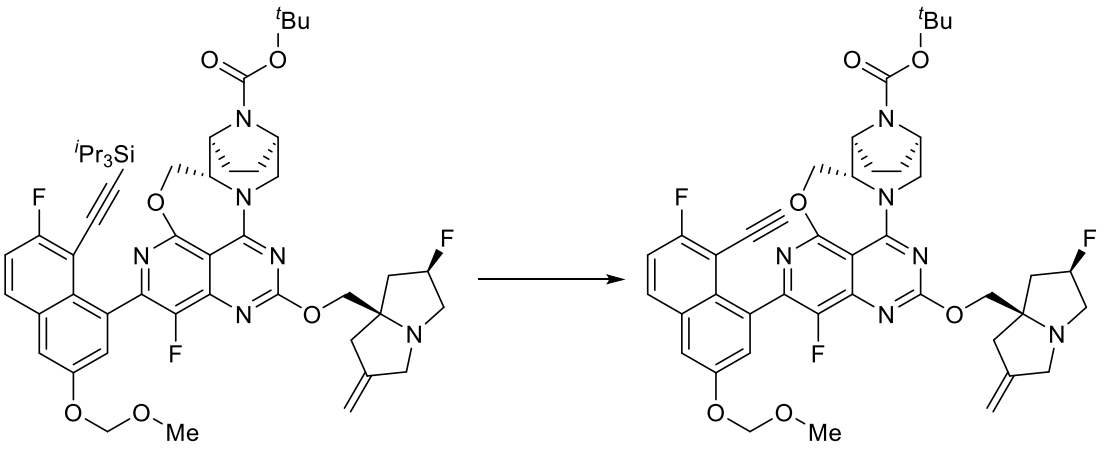
13-8 **13-9**

Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (77 % en peso, 524 mg, 2,3 mmol) en dos porciones iguales durante 5 minutos a una solución agitada vigorosamente del **Intermedio 13, 8** (884 mg, 1,06 mmol) en diclorometano (8,0 ml) a 0 °C. Después de 25 minutos, la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 60 minutos, se añadieron secuencialmente dietil éter (100 ml), acetato de etilo (20 ml), y solución acuosa de tiosulfato de sodio 1,0 M, 8,0 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (60 ml), una mezcla de agua y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (7:1 v/v, 80 ml) y agua (80 ml); se secó sobre sulfato de magnesio anhidro; se filtró; y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (0 % a 75 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 13-9.** LCMS: 864,4.



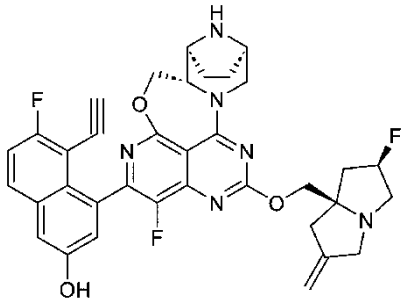
13-9 **13-10**

Se añadió solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en tetrahidrofurano, 46,3 µl, 46 µmol) durante más de 1 min a través de una jeringa a una mezcla agitada del **Intermedio 13-9** (20,0 mg, 23,1 µmol), **Intermedio 13-14** (7,9 mg, 46 µmol), y tetrahidrofurano (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadieron secuencialmente dietil éter (40 ml), acetato de etilo (20 ml), y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el **Intermedio 13-10.** LCMS: 941,4.



13-10 **13-11**

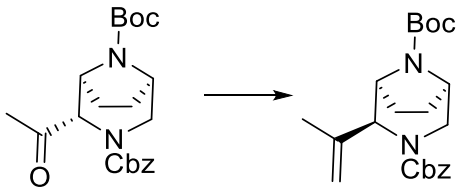
Se añadió fluoruro de cesio (84,4 mg, 556 µmol) a una solución agitada vigorosamente del **Intermedio 13-10** (21,8 mg, 23,1 µmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadieron secuencialmente dietil éter (40 ml), acetato de etilo (20 ml), y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el **Intermedio 13-11.** LCMS: 785,3.



Compuesto comparativo 13

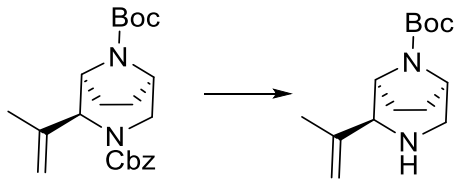
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en 1,4-dioxano, 500 µl, 2,0 mmol) a través de una jeringa a una solución vigorosamente agitada del **Intermedio 13-11** (18,2 mg, 23,1 µmol) en acetonitrilo (0,3 ml) a 0 °C. Después de 49 minutos, la mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (ácido acético al 0,1 % en acetonitrilo/agua) para dar el **Compuesto comparativo 13**. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,91 – 7,78 (m, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 2H), 7,26 – 7,14 (m, 1H), 5,35 (d, J = 53,2 Hz, 1H), 5,14 – 5,07 (m, 1H), 5,03 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 4,62 (dd, J = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 4,59 – 4,44 (m, 1H), 4,44 – 4,36 (m, 1H), 4,30 (d, J = 10,4+ Hz, 1H), 4,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 3,74 – 3,66

(m, 1H), 3,55 – 3,11 (m, 4H), 3,04 – 2,81 (m, 2H), 2,51 (q, J = 12,0, 10,6 Hz, 2H), 2,15 (dd, J = 40,8, 14,3 Hz, 1H), 2,07 – 1,74 (m, 4H), 1,96 (s, 6H). LCMS: 641,2.



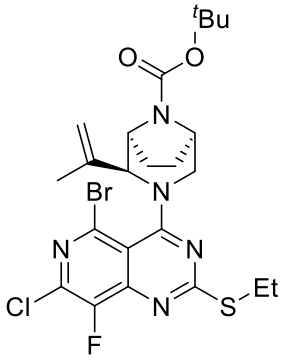
61-1 **64-1**

El **Intermedio 64-1** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 27-4** usando el **Intermedio 61-1** en lugar del **Intermedio 27-3** LCMS: 387,0.



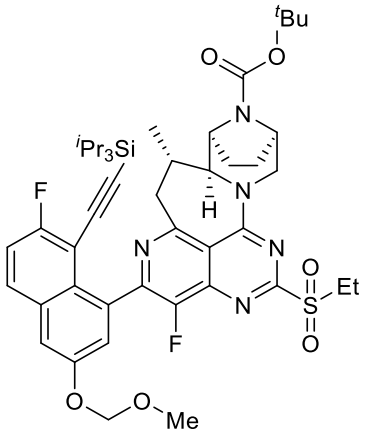
64-1 **64-2**

El **Intermedio 64-2** se sintetizó de manera similar al **Intermedio comparativo 27-5** usando el **Intermedio 64-1** en lugar del **Intermedio 27-4**. LCMS: 252,9.



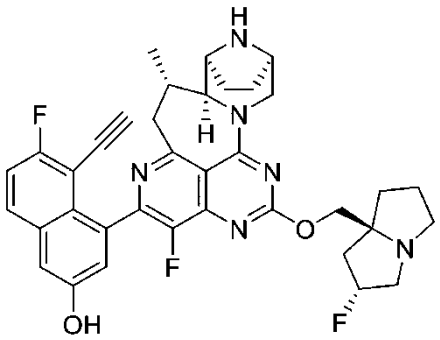
64-3

El **Intermedio 64-3** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 13-5** usando el **Intermedio 64-2** en lugar del **Intermedio 13-6.** LCMS: 572,4, 574,0.



64-4

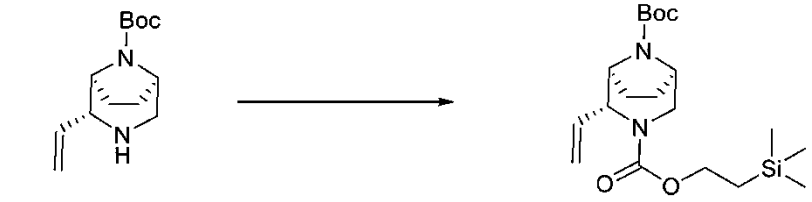
El **Intermedio 64-4** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 13-9** usando el **Intermedio 64-3** en lugar del **Intermedio 13-8** LCMS: 876,4.



Intermedio comparativo 64

El **Ejemplo comparativo 64** se sintetizó de manera similar al **Compuesto comparativo 13** usando el **Intermedio 64-4** en lugar del **Intermedio 13-9** y usando ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol en lugar del **Intermedio 13-14**. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,96 – 7,85 (m, 1H), 7,46 – 7,13 (m, 3H), 5,61 (d, *J* = 51,5 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,81 – 4,64 (m, 2H), 4,46 – 3,40 (m, 8H), 3,28 – 2,10 (m, 11H), 1,38 – 1,19 (m, 3H). LCMS: 640,9.

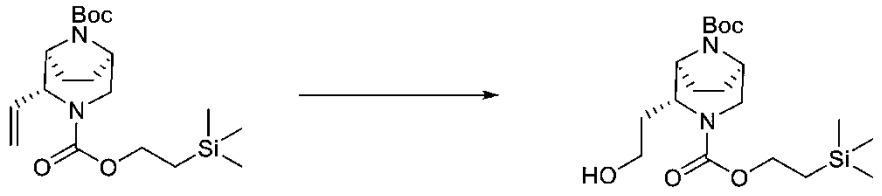
Ejemplo comparativo 76, Compuesto comparativo 76 de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036: (6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftaleno



Intermedio comparativo 27-5

Intermedio comparativo 75-1

A una solución agitada vigorosamente del **Intermedio comparativo 27-5** (1,00 g, 4,20 mmol) y (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato de 2-trimetilsililetilo (1,14 g, 4,41 mmol) en diclorometano (13,9 ml) se añadió 4-metilmorfolina (0,46 ml, 4,20 mmol) lentamente con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se lavó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica se recogió y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida para dar un líquido. El líquido se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en de sílice (acetato de etilo al 0 a 50 % en hexanos**)** para dar el **Intermedio comparativo 75-1.** LCMS: 405,1 $[M+Na]^+$.

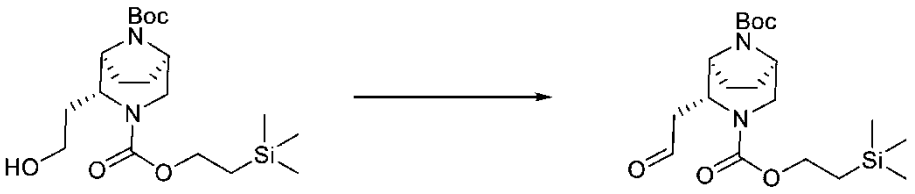


Intermedio comparativo 75-1

Intermedio comparativo 75-2

A una solución vigorosamente agitada del **Intermedio comparativo 75-1** (50,0 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se añadió gota a gota la solución de 9-borabiciclo[3,3,1]nonano (0,50 M en tetrahidrofurano, 0,4 ml,

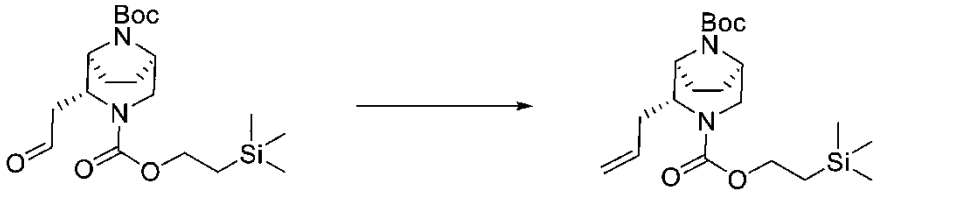
0,20 mmol) a 0 ℃. La solución resultante se agitó a 50 °C durante 45 minutos. Después, se añadieron peróxido de hidrógeno (50 % en peso en agua, 0,2 ml, 0,13 mmol) e hidróxido de sodio (20 mg, 0,33 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se inactivó con solución saturada de tiosulfato de sodio (1,5 ml) a 0 ℃. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La capa orgánica se recogió y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida para dar un líquido. El líquido se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en de sílice (acetato de etilo al 0 a 100 % en hexanos**)** para dar el **Intermedio comparativo 75-2.** LCMS: 400,7 $[M+H]^+$, 423,1 [M+Na]+.



Intermedio comparativo 75-2 **Intermedio comparativo 75-3**

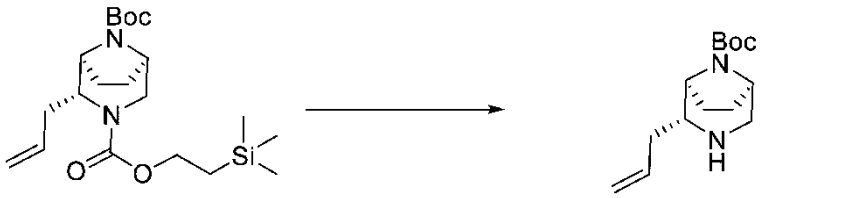
A una solución agitada vigorosamente del **Intermedio comparativo 75-2** (0,55 g, 1,37 mmol) en diclorometano (5 ml) bajo nitrógeno se añadió periodinano de Dess Martin (0,64 g, 1,51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas antes de añadir bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna

en de sílice (acetato de etilo al 0 % a 50 % en hexanos**)** para dar el **Intermedio comparativo 75-3.** LCMS: 421,1 $[M+Na]^+$.



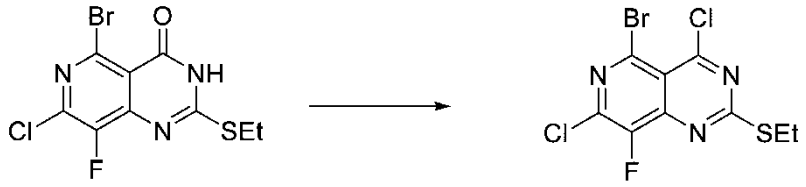
Intermedio comparativo 75-3 **Intermedio comparativo 75-4**

A una solución agitada vigorosamente de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,29 g, 3,62 mmol) en tetrahidrofurano (5,8 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de KHMDS (1,0 M en tetrahidrofurano, 3,30 ml, 3,30 mmol) gota a gota para producir una solución. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se enfrió hasta -78 °C, después de lo cual se añadió gota a gota una solución del **Intermedio comparativo 75-3** (0,44 g, 1,10 mmol) en tetrahidrofurano (5,8 ml) durante 20 minutos. Se permitió calentar gradualmente la solución resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (12 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 12 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en de sílice (acetato de etilo al 0 % a 40 % en hexanos**)** para dar el **Intermedio comparativo 75-4.** LCMS: 419,2 $[M+Na]^+$.



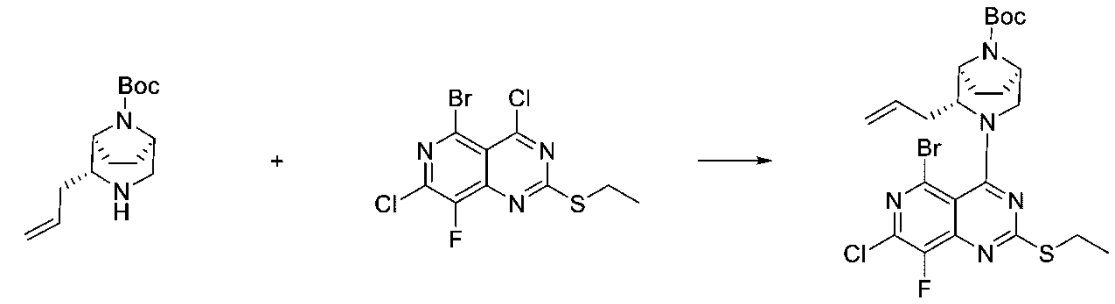
Intermedio comparativo 75-4 **Intermedio comparativo 75-5**

Se añadió fluoruro de cesio (95,8 mg, 0,63 mmol) a una solución vigorosamente agitada del **Intermedio comparativo 75-4** (50,0 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 30 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, se lavó con diclorometano (5 ml), y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto crudo del **Intermedio comparativo 75-5**, que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LCMS: 253,0.



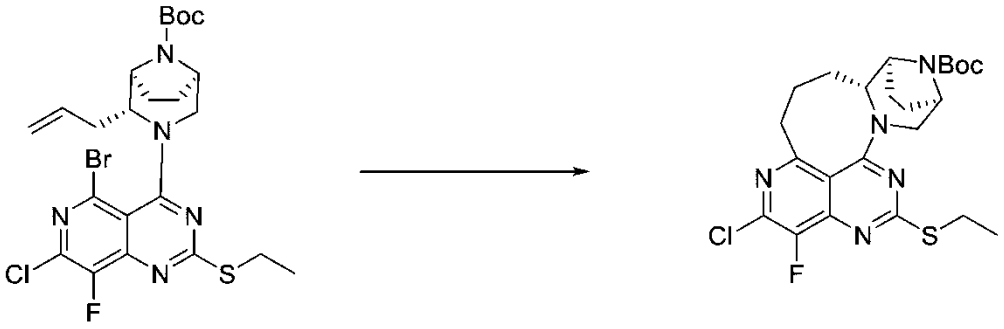
13-3 **Intermedio comparativo 53-1**

N,*N*-diisopropiletilamina (884 µl, 5,08 mmol) se añadió a través de una jeringa a una mezcla del **Intermedio 13-3** (839 mg, 2,48 mmol) y oxicloruro de fósforo(V) (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 13 % en hexanos**)** para dar el **Intermedio comparativo 53-1. LCMS: 357,9.**



Intermedio comparativo 75-5 **Intermedio comparativo 53-1** **Intermedio comparativo 75-6**

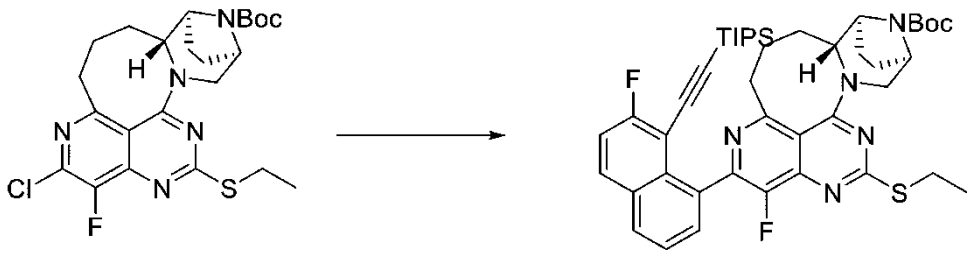
Una mezcla del **Intermedio comparativo 75-5** (230 mg, 0,911 mmol), **Intermedio comparativo 53-1** (342 mg, 0,957 mmol) y DIPEA (384 mg, 2,97 mmol) en DCM (1,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 minutos. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (EtOAc al 0 a 80 % en hexanos) para dar el **Intermedio comparativo 75-6**. LCMS: 574,0.



Intermedio comparativo 75-6 **Intermedio comparativo 75-7**

A una solución agitada vigorosamente del **Intermedio comparativo 75-6** (30,0 mg, 0,052 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (0,5 ml), se añadió la solución de 9-borabiciclo[3,3,1]nonano (0,50 M en tetrahidrofurano, 0,12 ml, 0,06 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 50 ºC durante 1 hora antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente. La solución se transfirió a un vial de

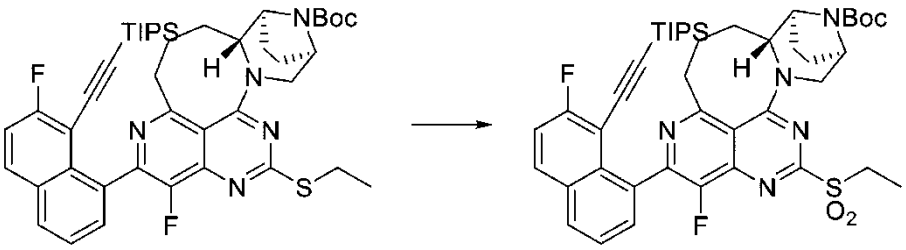
reacción que contenía $Pd(dppf)Cl_2$ (3,70 mg, 0,0052 mmol), fosfato de potasio (36,6 mg, 0,16 mmol) y agua desgasificada (0,1 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 10 minutos antes de enfriarse hasta temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica se recogió y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 50 % en hexanos) para dar el **Intermedio comparativo 75-7**. LCMS: 494,1.



Intermedio comparativo 75-7 **Intermedio comparativo 115-1**

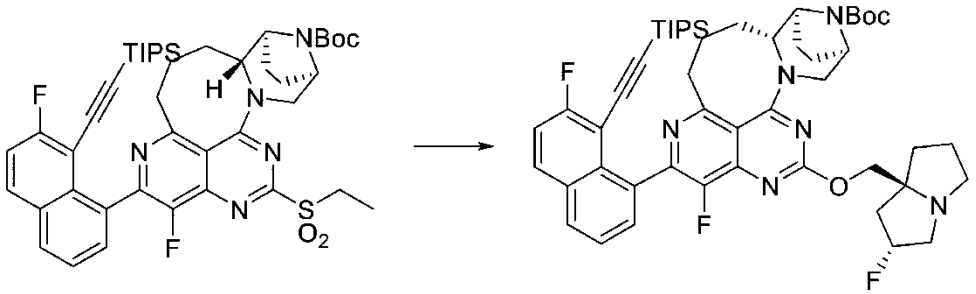
Una mezcla agitada vigorosamente del **Intermedio comparativo 75-7** (181 mg, 0,367 mmol), ((2-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen- 1-il)etinil)triisopropilsilano (preparado de acuerdo con la patente núm. WO 2021/041671) (249 mg, 0,550 mmol), [(di(1-adamantil)-butilfosfina)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]metanosulfonato de paladio (II) (13,2 mg, 36,7 µmol), fosfato de potasio (253 mg, 1,10 mmol), tetrahidrofurano (5,4 ml) y agua desgasificada (1,1 ml) se calentó a 70 °C. Después de 80 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron secuencialmente dietil éter (40 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 50 % en hexanos) para dar el **Intermedio comparativo 115-1**. LCMS: 784,4.



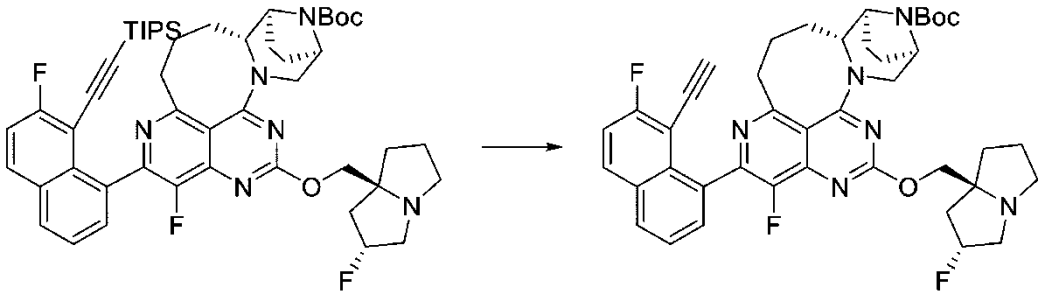
Intermedio comparativo 115-1 **Intermedio comparativo 76-0**

Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (77 % en peso, 4590 mg, 20,5 mmol) en dos porciones iguales durante 5 minutos a una solución agitada vigorosamente del **Intermedio comparativo 115-1** (7,30 g, 9,31 mmol) en diclorometano (131 ml) a 0 °C. Después de 125 minutos, la mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 % a 75 % en hexanos) para dar el **Intermedio comparativo 76-0**. LCMS: 816,4.



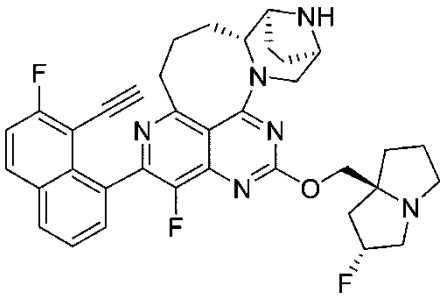
Intermedio comparativo 76-0: **Intermedio comparativo 76-1**

Se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en tetrahidrofurano, 1,84 ml, 1,84 mmol) durante 1 minuto a través de una jeringa a una mezcla agitada del **Intermedio 76-0** (1000 mg, 1,23 mmol), [(2R,8S)-2-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metanol (725,4 mg, 4,56 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (25,8 ml) a 0 °C. Después de 2 horas, se añadieron secuencialmente acetato de etilo (20 ml) y agua (5 ml) a 0 °C. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el **Intermedio comparativo 76-1**. LCMS: 881,1.



Intermedio comparativo 76-1 **Intermedio comparativo 76-2**

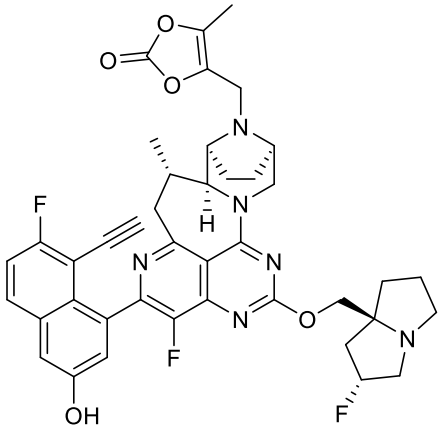
Se añadió fluoruro de cesio (37,8 mg, 0,249 mmol) a una solución agitada vigorosamente del **Intermedio comparativo 76-1** (21,9 mg, 24,9 µmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,6 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron secuencialmente dietil éter (4 ml), acetato de etilo (2 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 × 4 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 60 % en hexanos) para dar el **Intermedio comparativo 76-2**. LCMS: 724,9.



Ejemplo comparativo 76

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en 1,4-dioxano, 91,7 µl, 0,367 mmol) a través de una jeringa a una solución agitada vigorosamente del **Intermedio comparativo 76-2** (18,0 mg, 24,9 µmol) en acetonitrilo (0,3 ml) a temperatura ambiente. Después de 75 minutos, la mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/agua) para dar el **Ejemplo comparativo 76**. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,23 – 8,01 (m, 2H), 7,67 (q, *J* = 10,0, 8,5 Hz, 2H), 7,47 (td, *J* = 9,0, 3,3 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 51,9 Hz, 1H), 5,40 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,95 – 4,88 (m, 2H), 4,83 – 4,68 (m, 3H), 4,40 – 4,26 (m, 1H), 4,17 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,11 – 3,99 (m, 1H), 3,98 – 3,82 (m, 2H), 3,67 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 3,63 – 3,35 (m, 1H), 3,16 – 1,62 (m, 15H). LCMS: 625,0.

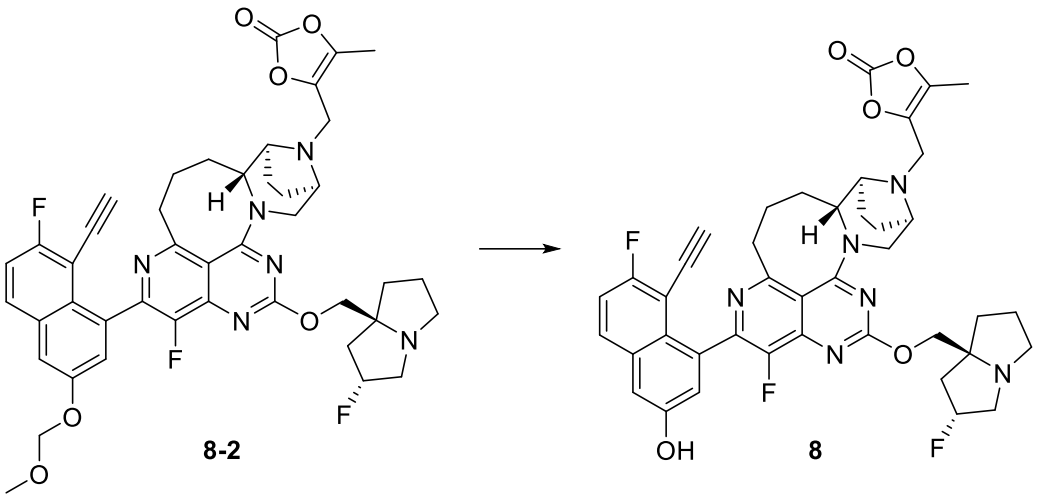
Ejemplo 7, Compuesto 7: 4-(((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxynaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



7

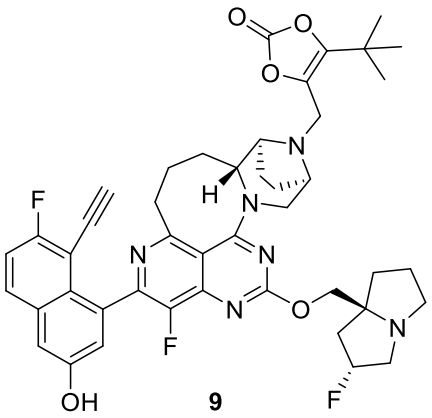
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en 1,4-dioxano, 1000 µl, 4,0 mmol) a través de una jeringa a una solución agitada vigorosamente del **Intermedio 7-4** (600 mg, 753 µmol) en acetonitrilo (10 ml) y MeOH (0,5 ml) a 0 °C. Después de 1,5 hora, la mezcla resultante se neutralizó a un pH 7 mediante la adición lenta de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo mediante EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el **Ejemplo 7**. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,96 – 7,78 (m, 1H), 7,42 – 7,11 (m, 3H), 5,49 – 5,21 (m, 1H), 4,94 – 4,88 (m, 1H), 4,48 – 4,12 (m, 2H), 3,71 – 3,36 (m, 6H), 3,29 – 2,61 (m, 5H), 2,43 – 1,52 (m, 14H), 1,19 – 1,05 (m, 3H). LCMS: 753,1.

Ejemplo 8, Compuesto 8: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



El **Compuesto 8** se sintetizó de manera similar al **Compuesto 11** usando el **Intermedio 8-2** en lugar del **Intermedio 11-6**. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,87 (dt, *J* = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,28 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 14,7, 2,5 Hz, 1H), 5,44 – 5,22 (m, 2H), 4,44 – 4,17 (m, 2H), 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,56 – 3,12 (m, 6H), 3,04 (td, *J* = 9,6, 5,4 Hz, 1H), 2,90 (t, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,61 – 1,19 (m, 16H), 2,03 (s, 3H). LCMS: 753,1.

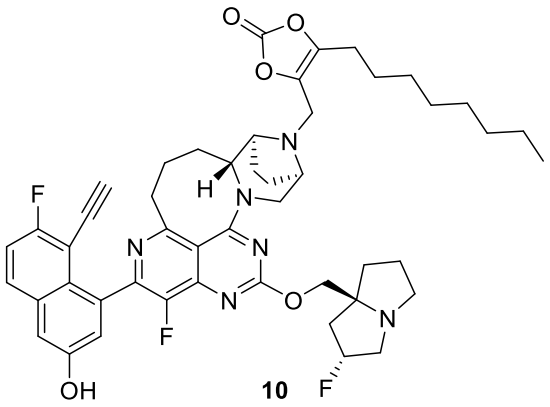
Ejemplo 9, Compuesto 9: 4-(*terc*-butilo)-5-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-1,3-dioxol-2-ona



9

El **Compuesto 9** se sintetizó de manera similar al **Compuesto 8** usando 4-(bromometil)-5-(terc-butilo)-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,87 (dt, *J* = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 15,8, 2,5 Hz, 1H), 5,47 – 5,22 (m, 2H), 4,40 – 4,20 (m, 2H), 3,97 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,62 – 3,42 (m, 3H), 3,41 – 3,19 (m, 6H), 3,04 (td, *J* = 9,5, 5,2 Hz, 1H), 2,89 (t, *J* = 14,1 Hz, 1H), 2,61 – 1,08 (m, 15H), 1,37 (s, 9H). LCMS: 795,5.

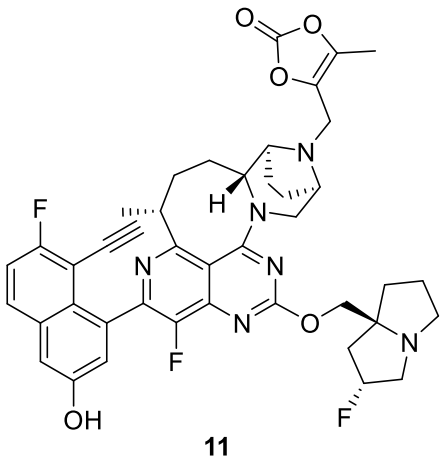
Ejemplo 10, Compuesto 10: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-octil-1,3-dioxol-2-ona



10

El **Compuesto 10** se sintetizó de manera similar al **Compuesto 8** usando 4-(bromometil)-5-octil-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,89 (dt, *J* = 10,3, 5,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,12 (m, 1H), 5,40 – 5,08 (m, 2H), 4,31 – 4,10 (m, 2H), 3,83 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,57 – 2,73 (m, 13H), 2,50 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 2,12 -2,05 (m, 2H), 1,94 – 1,47 (m, 10H), 1,45 – 1,15 (m, 12H), 0,98 – 0,80 (m, 3H). LCMS: 851,6.

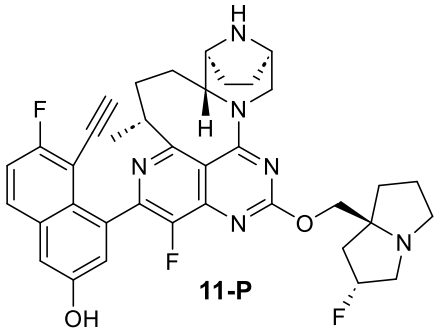
Ejemplo 11, Compuesto 11: 4-(((4R,6aR,7S,10R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



11

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en 1,4-dioxano, 500 µl, 2,0 mmol) a través de una jeringa a una solución vigorosamente agitada del **Intermedio 11-6** (46,4 mg, 60,5 µmol) en acetonitrilo (0,30 ml) a 0 °C. Después de 80 minutos, la mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (ácido acético al 0,1 % en acetonitrilo/agua) para dar el **Ejemplo 11.** ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,86 (ddd, J = 9,2, 7,2, 5,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,26 (m, 2,67H), 7,15 (d, J = 2,6 Hz, 0H. 33), 5,41 – 5,11 (m, 2H), 4,32 – 4,15 (m, 2H), 3,83 (dd, J = 10,2, 4,9 Hz, 1H), 3,59 – 3,43 (m, 1H), 3,39 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 3,36 – 3,08 (m, 7,67H), 3,05 (s, 0,33H), 3,01 – 2,88 (m, 1H), 2,45 – 1,06 (m, 17H), 2,09 (s, 3H). LCMS: 767,1.

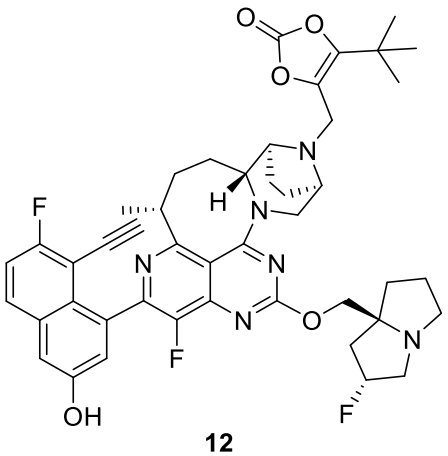
Ejemplo 11, Compuesto 11: 5-etinil-6-fluoro-4-((4R,6aR,7S,10R)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-2-il)naftalen-2-ol



11-P

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en 1,4-dioxano, 500 µl, 2,0 mmol) a través de una jeringa a una solución agitada vigorosamente del **Intermedio 11-4** (39,7 mg, 49,7 µmol) en acetonitrilo (0,20 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 60 min, la mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (ácido acético al 0,1 % en acetonitrilo/agua) para dar el **Ejemplo 11-P**. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol- d 4) δ 7,92 — 7,82 (m, 1H), 7,38 — 7,29 (m, 2H), 7,27 (d, J = 2,6 Hz, 0,62H), 7,13 (d, J = 2,6 Hz, 0,38H), 5,50 — 5,24 (m, 2H), 4,46 — 4,34 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 10,6, 2,1 Hz, 1H), 4,09 — 3,90 (m, 1H), 3,88 — 3,78 (m, 1H), 3,66 — 3,53 (m, 2H), 3,45 — 3,04 (m, 5H), 2,69 — 2,52 (m, 1H), 2,52 — 1,23 (m, 17H). LCMS: 655,1.

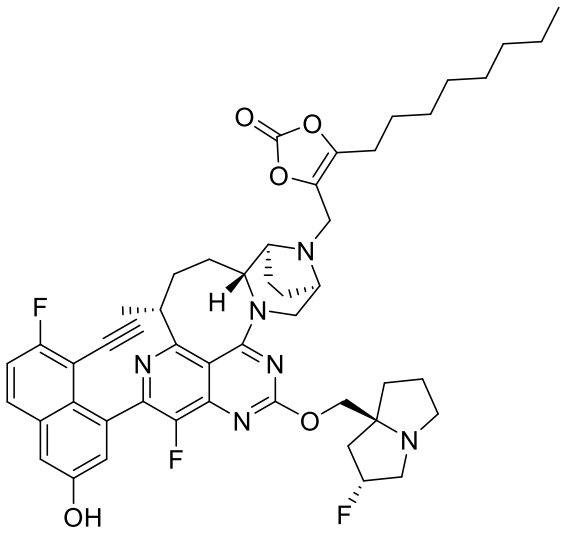
Ejemplo 12, Compuesto 12: 4-(terc-butilo)-5-(((4R,6aR,7S,10R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-1,3-dioxol-2-ona



12

El **Ejemplo 12** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 11** usando 4-(bromometil)-5-(terc-butilo)-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,87 (dt, J = 9,2, 5,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 2H), 7,25 (d, J = 2,6 Hz, 0,67H), 7,13 (d, J = 2,6 Hz, 0,33 H), 5,40 – 5,13 (m, 2 H), 4,28 – 4,16 (m, 1 H), 4,15 – 4,08 (m, 1 H), 3,83 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 3,59 – 3,48 (m, 1H), 3,46 – 3,33 (m, 3H), 3,28 – 3,02 (m, 5,67H), 3,03 – 2,96 (m, 0,33H), 2,95 – 2,84 (m, 1H), 2,46 – 2,34 (m, 1H), 2,30 – 1,08 (m, 13H), 1,31 (s, 6H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS: 809,2.

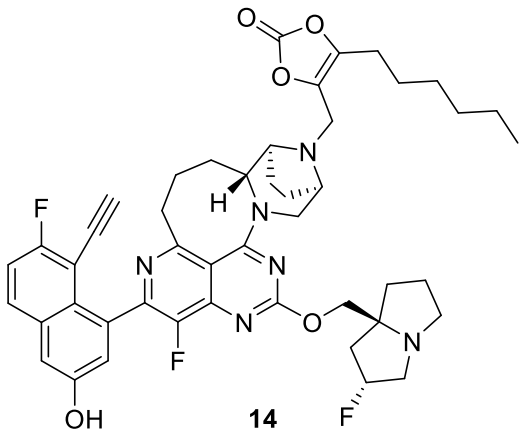
Ejemplo 13, Compuesto 13: 4-(((4R,6aR,7S,10R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-octil-1,3-dioxol-2-ona



13

El **Ejemplo 13** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 11** usando 4-(bromometil)-5-octil-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,88 (dt, J = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,28 (m, 2H), 7,26 (d, J = 2,6 Hz, 0,67H), 7,12 (d, J = 2,6 Hz, 0,33 H), 5,40 – 5,13 (m, 2 H), 4,20 (dd, J = 10,4, 7,4 Hz, 1 H), 4,14 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,83 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,64 – 3,47 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,35 – 3,04 (m, 7,67H), 3,00 (d, J = 1,1 Hz, 0,33H), 2,99 – 2,82 (m, 1H), 2,58 – 1,06 (m, 28H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,92 – 0,78 (m, 3H). LCMS: 865,2.

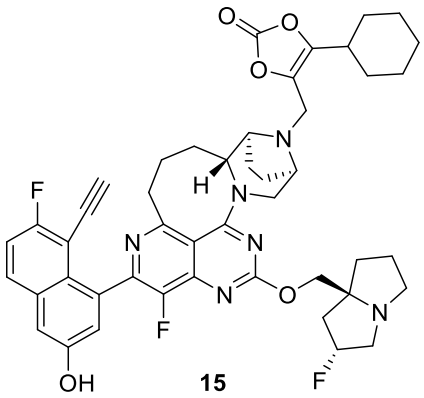
Ejemplo 14, Compuesto 14: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-hexil-1,3-dioxol-2-ona



14

El **Compuesto 14** se sintetizó de manera similar al **Compuesto 8** usando el **Intermedio 16-1** en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,86 (dt, *J* = 9,2, 6,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,28 (m, 2H), 7,28 – 7,14 (m, 1H), 5,43 – 5,06 (m, 2H), 4,33 – 4,13 (m, 2H), 3,82 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,54 – 2,71 (m, 12H), 2,49 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 2,12 – 2,03 (m, 2H), 1,94 – 1,46 (m, 11H), 1,46 – 1,19 (m, 8H), 0,91 (q, *J* = 5,2, 3,8 Hz, 3H). LCMS: 823,6.

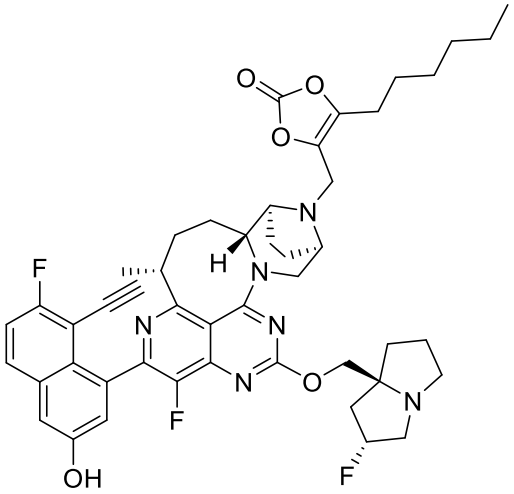
Ejemplo 15, Compuesto 15: 4-ciclohexil-5-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-1,3-dioxol-2-ona



15

El **Compuesto 15** se sintetizó de manera similar al **Compuesto 8** usando 4-(bromometil)-5-ciclohexil-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,91 (ddd, *J* = 9,3, 6,0, 3,4 Hz, 1H), 7,46 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,16 (m, 1H), 5,45 – 5,12 (m, 2H), 4,35 – 4,07 (m, 2H), 3,84 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,52 – 3,00 (m, 11H), 3,00 – 2,90 (m, 1H), 2,80 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,71 – 2,58 (m, 1H), 2,50 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,92 – 1,15 (m, 22H). LCMS: 821,2.

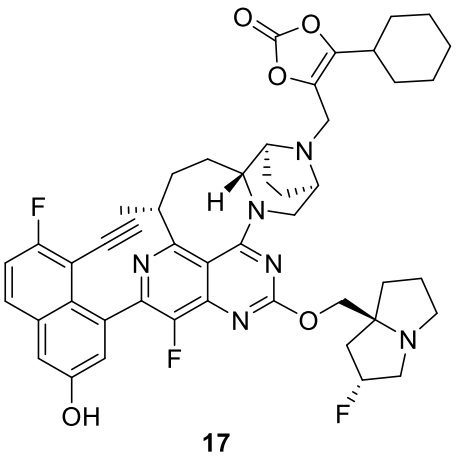
Ejemplo 16, Compuesto 16: 4-(((4R,6aR,7S,10R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-hexil-1,3-dioxol-2-ona



16

El **Ejemplo 16** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 11** usando el **Intermedio 16-1** en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,90 (dt, J = 9,2, 6,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,26 (d, J = 2,6 Hz, 0,67H), 7,13 (d, J = 2,6 Hz, 0,33 H), 5,39 – 5,14 (m, 2 H), 4,20 (dd, J = 10,4, 6,1 Hz, 1 H), 4,12 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,84 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,67 – 3,46 (m, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,36 – 3,03 (m, 7,67H), 3,00 (s, 0,33H), 2,97 – 2,81 (m, 1H), 2,59 – 1,08 (m, 27H), 0,97 – 0,82 (m, 3H). LCMS: 837,2.

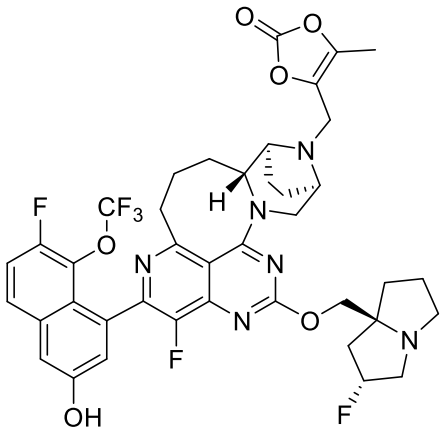
Ejemplo 17, Compuesto 17: 4-ciclohexil-5-(((4R,6aR,7S,10R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-1,3-dioxol-2-ona



17

El **Ejemplo 17** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 11** usando 4-(bromometil)-5-ciclohexil-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,90 (dt, J = 9,2, 6,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,29 (m, 2H), 7,27 (d, J = 2,6 Hz, 0,67H), 7,13 (d, J = 2,6 Hz, 0,33 H), 5,44 – 5,12 (m, 2 H), 4,21 (dd, J = 10,4, 6,5 Hz, 1 H), 4,11 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 3,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,67 – 3,46 (m, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,40 – 3,02 (m, 7,67H), 3,02– 2,98 (m, 0,33H), 2,98 – 2,81 (m, 1H), 2,71 – 2,57 (m, 1H), 2,45 – 2,35 (m, 1H), 2,32 – 0,99 (m, 26H). LCMS: 835,2.

Ejemplo 18, Compuesto 18: 4-(((6aR,7S,10R)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-hidroxi-8-((trifluorometoxi)naftalen-1-il)-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona

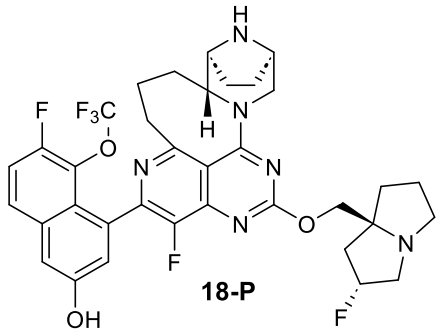


18

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en 1,4-dioxano, 2,68 µl, 11 mmol) a través de una jeringa al **Intermedio 18-3** (969,5 mg, 1,13 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml) a 0 °C. Después de 80 minutos, se añadieron secuencialmente acetato de sodio (564 mg, 6,87 mmol), trifluoroacetato de sodio (1,17 g, 8,59 mmol) y agua (1,0 ml) y la mezcla resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice de fase inversa C18 (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/agua) para dar el **Ejemplo 18**. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,91 (dd, J = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 10,0, 9,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1,75H), 7,30 (s, 0,25H), 5,53 (d, J = 51,8 Hz, 1H), 5,31 (dd, J = 14,7, 3,1 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,15 – 3,57 (m, 7H), 3,45 – 3,23 (m, 2H), 3,01 – 2,81 (m, 2H), 2,76 – 1,39 (m, 13H), 2,19 (s, 3H). LCMS: 813,3.

Ejemplo 18-P, Compuesto 18-P: 6-fluoro-4-((6aR,7S,10R)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-

5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-de]naftalen-2-il)5-(trifluorometoxi)naftalen-2-ol

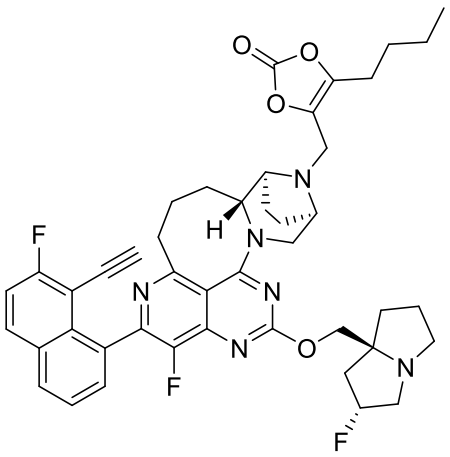


18-P

Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a una solución agitada vigorosamente del **Intermedio 18-1** (7,2 mg, 8,5 µmol) en diclorometano (3,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó hasta 50 °C. Después de 15 minutos, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (ácido trifluoracético al 0,1 % en acetonitrilo/agua) para dar el **Ejemplo 18-P.** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,91 — 7,84 (m, 1H), 7,46 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,42 — 7,34 (m, 1,75H), 7,26 (s, 0,25H), 5,43 — 5,22 (m, 2H), 4,44 — 4,26 (m, 2H), 4,03 — 3,91 (m, 1H), 3,85 — 3,73 (m, 1H), 3,61 — 3,54 (m, 1H), 3,44 — 3,14 (m, 5H), 3,11 — 3,02 (m, 1H), 3,01 — 2,85 (m, 1H), 2,69 — 2,54 (m, 1H), 2,49 — 1,04 (m, 13H). LCMS: 701,3.

Ejemplo 19, Compuesto 19: 4-butilo-5-(((6aR,7S,10R)-2-(8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-

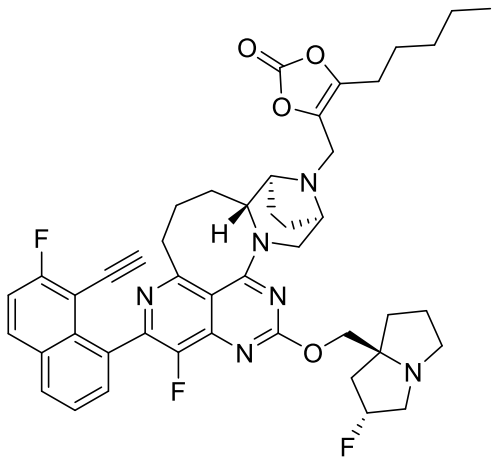
pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-1,3-dioxol-2-ona



19

El **Ejemplo 19** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 18-3** usando el **Ejemplo Comparativo 76** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036, en lugar del **Intermedio 18-2** y usando 4-(bromometil)-5-ciclohexil-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,18 – 8,10 (m, 2H), 7,74 – 7,59 (m, 2H), 7,46 (td, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 5,52 (dd, J = 51,8, 4,2 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 14,7, 3,2 Hz, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,59 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,15 – 3,57 (m, 7H), 3,43 – 3,24 (m, 2,75H), 3,17 (s, 0,25H), 3,02 – 2,81 (m, 2H), 2,78 – 1,65 (m, 15H), 1,59 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,40 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 0,94 (t, 3H). LCMS: 779,1.

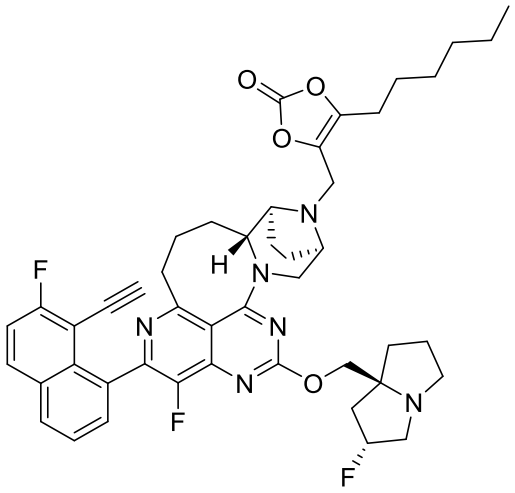
Ejemplo 20, Compuesto 20: 4-(((6aR,7S,10R)-2-(8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-pentil-1,3-dioxol-2-ona



20

El **Ejemplo 20** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 18-3** usando el **Ejemplo comparativo 76** de la solicitud de los EE. UU. núm. US 2023/0374036, publicada como US 2023/0374036, en lugar del **Intermedio 18-2** y usando el **Intermedio 20-1** en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,17 – 8,08 (m, 2H), 7,73 – 7,57 (m, 2H), 7,46 (td, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 51,9 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 4,58 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,06 – 3,57 (m, 8H), 3,44 – 3,23 (m, 2,75H), 3,17 (s, 0,35H), 2,94 – 1,49 (m, 19H), 1,44 – 1,23 (m, 4H), 0,98 - 0,80 (m, 3H). LCMS: 793,1.

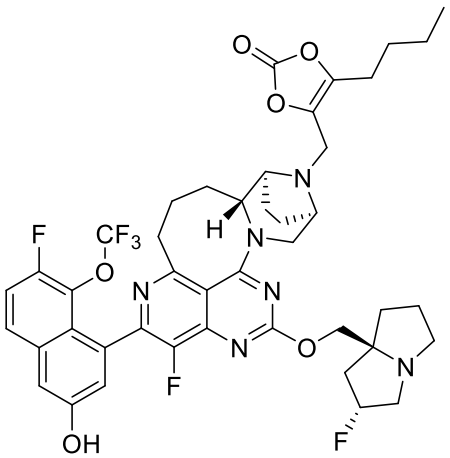
Ejemplo 21, Compuesto 21: 4-(((6aR,7S,10R)-2-(8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-hexil-1,3-dioxol-2-ona



21

El **Ejemplo 21** se sintetizó de manera similar al **Intermedio 18-3** usando el **Ejemplo comparativo 76** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036, en lugar del Intermedio 18-2 y usando el **Intermedio 16-1** en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,18 – 8,08 (m, 2H), 7,73 – 7,58 (m, 2H), 7,46 (td, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 5,53 (dd, J = 51,9, 4,2 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 14,6, 3,1 Hz, 1H), 4,83 – 4,63 (m, 1H), 4,57 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,06 – 3,57 (m, 7H), 3,48 – 3,24 (m, 2,75H), 3,18 (s, 0,25H), 2,98 – 2,75 (m, 2H), 2,73 – 1,46 (m, 17H), 1,46 -1,23 (m, 6H), 0,98 - 0,75 (m, 3H). LCMS: 807,2.

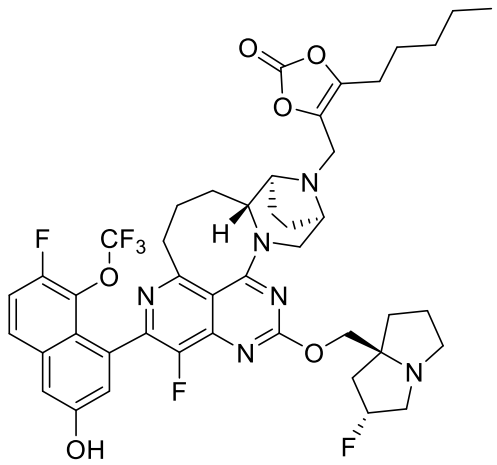
Ejemplo 22, Compuesto 22: 4-butilo-5-(((6aR,7S,10R)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-hidroxi-8-((trifluorometoxi)naftalen-1-il)-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-1,3-dioxol-2-ona



22

El **Ejemplo 22** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 18** usando 4-(bromometil)-5-butil-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,91 (dd, J = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 1,75H), 7,30 (s, 0,25H), 5,53 (d, J = 51,7 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 14,4, 3,2 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,47 – 4,30 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,01 – 3,74 (m, 6H), 3,67 (t, J = 16,2 Hz, 1H), 3,49 – 3,19 (m, 2H), 2,98 – 1,51 (m, 19H), 1,40 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS: 855,3.

Ejemplo 23, Compuesto 23: 4-(((6aR,7S,10R)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-hidroxi-8-((trifluorometoxi)naftalen-1-il)-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-pentil-1,3-dioxol-2-ona

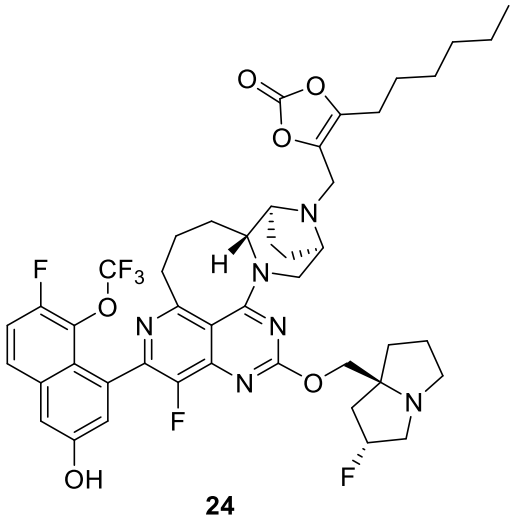


23

El **Ejemplo 23** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 18** usando el **Intermedio 20-1** en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,94 (dd, J = 9,3, 5,2 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 1,75H), 7,32 (s, 0,25H), 5,72 – 5,39 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 14,5, 3,1 Hz, 1H), 4,79 – 4,66 (m, 1H), 4,59 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,51 – 4,38 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,08 – 3,76 (m, 6H), 3,70 (t, J = 16,1 Hz, 1H), 3,44 – 3,26 (m, 2H), 3,05 – 2,82 (m, 2H), 2,77 – 1,53 (m, 17H), 1,47 – 1,33 (m, 4H), 1,03 – 0,87 (m, 3H). LCMS: 869,3.

Ejemplo 24, Compuesto 24: 4-(((6aR,7S,10R)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-hidroxi-8-((trifluorometoxi)naftalen-1-il)-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-

1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-hexil-1,3-dioxol-2-ona

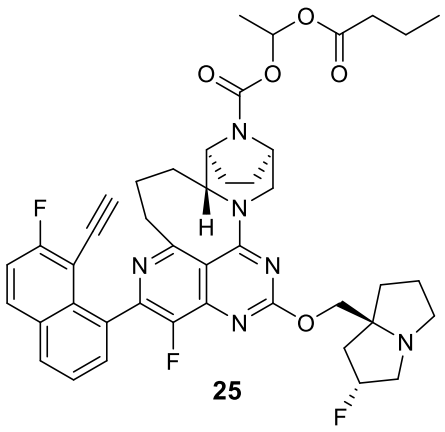


24

El **Ejemplo 24** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 18** usando el **Intermedio 16-1** en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,92 (dd, J = 9,3, 5,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1,75H), 7,30 (s, 0,25H), 5,52 (d, J = 51,2 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 14,3, 3,1 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,46 – 4,28 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,98 – 3,59 (m, 7H), 3,43 – 3,21 (m, 2H), 2,99 – 1,46 (m, 19H), 1,46 – 1,23 (m, 6H), 0,96 – 0,75 (m, 3H). LCMS: 883,3.

Ejemplo 25, Compuesto 25: (6aR,7S,10R)-2-(8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-

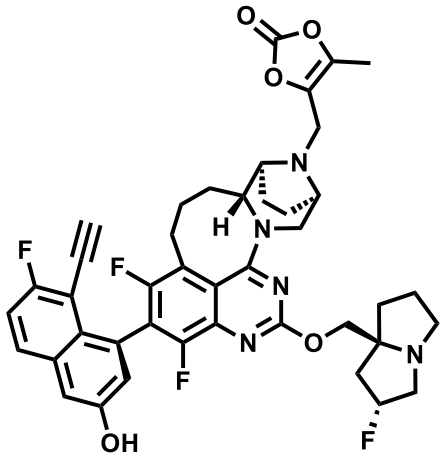
7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftaleno-15-carboxilato de 1-(butiriloxi)etilo



25

Se añadieron secuencialmente 1-(4-nitrofenoxi)carobniloxietil butanoato (42,8 mg, 144 µmol), trietilamina (27,9 µl, 200 µmol) y 4-(dimetilamino)piridina (2,0 mg, 16 µmol) a una mezcla agitada del **Ejemplo Comparativo 76** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 203.813, publicada como US 203.813 23/0374036 (50,0 mg, 80,0 µmol) y diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a 40 °C. Después de 60 min, la mezcla resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó secuencialmente por cromatografía en columna flash sobre alumna básica (acetato de etilo/hexanos) y por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo/agua) para dar el **Ejemplo 25.** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8,19 – 8,10 (m, 3H), 7,78 – 7,63 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 5,54 (d, J = 52,0 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,80 – 4,55 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,90 – 3,62 (m, 5H), 3,40 – 3,28 (m, 3H), 2,72 – 2,51 (m, 5H), 2,30 – 2,23 (m, 5H), 1,87 – 1,80 (m, 4H), 1,72 – 1,49 (m, 7H), 0,99 – 0,93 (m, 4H). LCMS: 783,1.

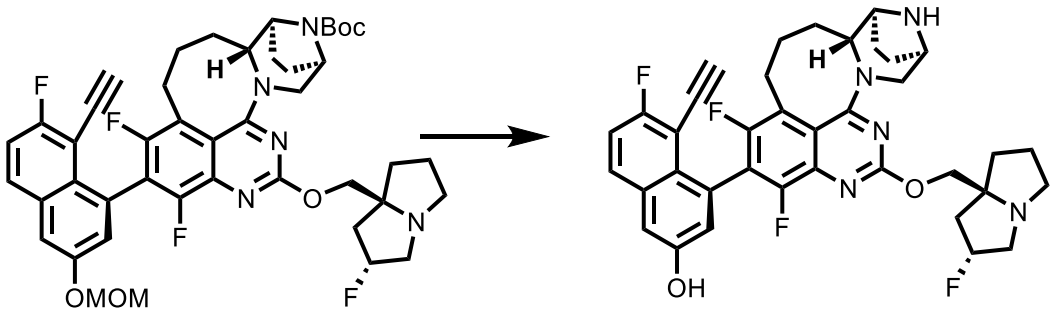
Ejemplo 28, Compuesto 28: 4-(((1S,4R,11R,15aR)-11-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolin-16-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



28

El **Ejemplo 28** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 18** usando el **Intermedio 28-9** en lugar de **Intermedio 18-3.** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 12,43 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 9,2, 5,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 51,4 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 14,7, 2,9 Hz, 1H), 4,72 – 4,57 (m, 2H), 4,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,36 – 4,21 (m, 1H), 4,23 – 4,03 (m, 3H), 4,02 – 3,86 (m, 4H), 3,82 – 3,58 (m, 2H), 3,45 – 3,31 (m, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,24 – 2,95 (m, 3H), 2,71 – 2,49 (m, 2H), 2,46 – 2,28 (m, 2H), 2,28 – 2,00 (m, 5H), 1,88 – 1,80 (m, 1H), 1,75 – 1,56 (m, 4H). LCMS: 770,3.

Ejemplo 28-P, Compuesto 28-P: (R)-4-((1S,4R,15aR)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolin-11-il)-5- etinil-6-fluoronaftalen-2-ol

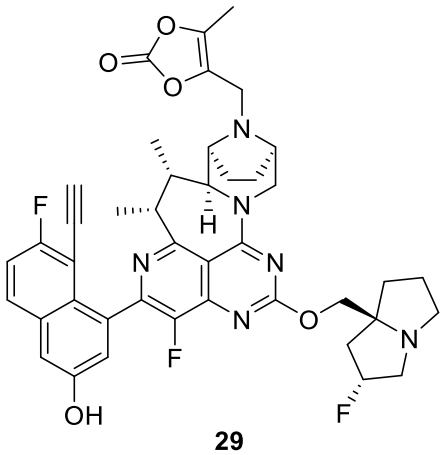


28-7 **28-P**

El **Ejemplo 28**-P se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 37-P** usando el **Intermedio 28-7** en lugar de **Intermedio 37-8A.** ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (dd, J = 9,1, 5,7 Hz, 1H), 7,52 – 7,31 (m, 2H), 7,14 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 51,8 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,82 – 4,61 (m, 2H), 4,42 – 3,99 (m, 4H), 4,00 – 3,85 (m, 3H), 3,66 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,61 – 3,38 (m, 2H), 3,17 (dt, J = 48,7, 12,6 Hz, 3H), 2,89 – 2,72 (m, 1H), 2,73 – 2,43 (m, 2H), 2,41 – 2,26 (m, 1H), 2,26 – 1,56 (m, 8H). LCMS: 658,3.

Ejemplo 29, Compuesto 29: 4-(((7R,8S,8aS,9S,12R)-5-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-7,9-dimetil-7,8,8a,9,10,11,12,13-octahidro-

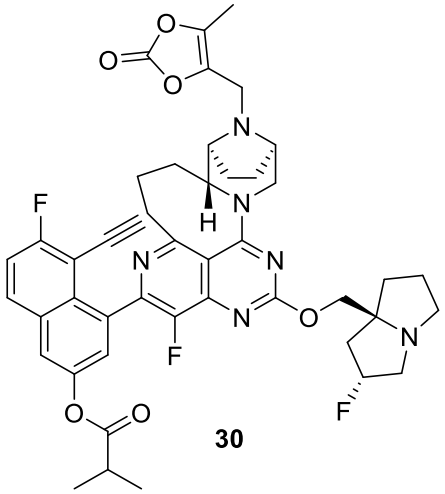
1,3,6,13a,14-pentaaza-9,12-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



29

El **Ejemplo 29** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 42** usando el **Intermedio 29-4** en lugar de **Intermedio 42-5.** ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,95 (ddd, J = 8,9, 5,9, 3,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,31 (m, 2,7H), 7,18 (d, J = 2,6 Hz, 0,3H), 5,52 (d, J = 50,3 Hz, 1H), 5,00 (dt, J = 13,7, 1,8 Hz, 1H), 4,77 – 4,60 (m, 2H), 4,10 – 3,96 (m, 1H), 3,96 – 3,63 (m, 7H), 3,55 – 3,42 (m, 1H), 3,40 – 3,10 (m, 3H), 3,08 – 2,89 (m, 1H), 2,65 – 1,60 (m, 13H), 1,21 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 3H), 1,04 – 0,82 (m, 3H). LCMS: 767,1.

Ejemplo 30, Compuesto 30: 5-etinil-6-fluoro-4-((6aR,7S,10R)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-15-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-2-il)naftalen-2-il-isobutirato

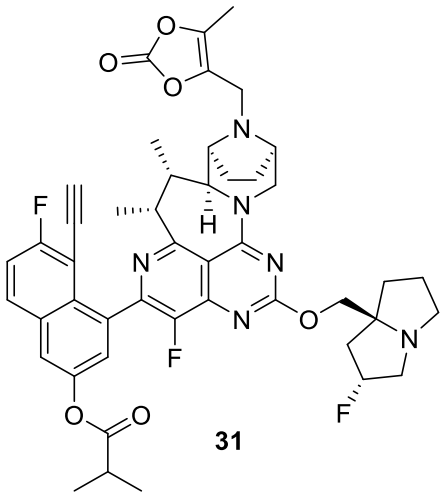


30

Se añadió una solución de cloroformato de isopropilo (1,0 M en tolueno, 81,2 µl, 81 µmol) a través de una jeringa a una solución agitada del **Intermedio 8** (80,8 mg, 73,8 µmol) en diclorometano (1,0 ml) a 0 °C. Después de 3 minutos, la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 28 min, se añadió ácido acético (42,2 µl, 738 µmol) a través de una jeringa y la mezcla resultante se calentó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (0,1 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el **Ejemplo 30**. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,19 – 8,08 (m, 1H), 8,02 – 7,94 (m, 1H), 7,67 – 7,44 (m, 2H), 5,54 (d, J = 52,0 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,06 – 4,88 (m, 1H), 4,76 – 4,57 (m, 2H), 4,45 – 4,33 (m, 1H), 4,17 – 3,03 (m, 11H), 3,03 – 1,44 (m, 18H), 1,46 – 1,33 (m, 6H). LCMS: 839,1.

Ejemplo 31, Compuesto 31: Isobutirato de 5-etinil-6-fluoro-4-((7R,8S,8aS,9S,12R)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-7,8-dimetil-14-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil)-

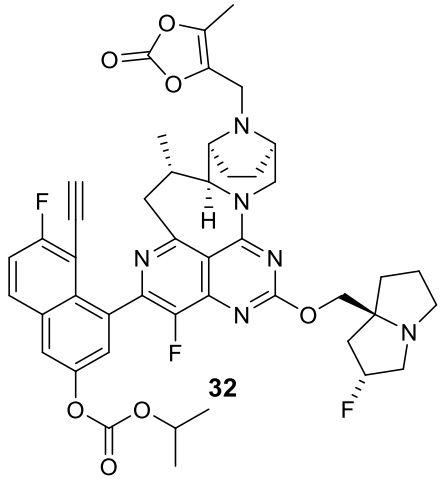
7,8,8a,9,10,11,12,13-octahidro-1,3,6,13a,14-pentaaza-9,12-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-5-il)naftalen-2-il



31

El **Ejemplo 31** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 30** usando el **Ejemplo 29** en lugar del **Ejemplo 8.** ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilod_3) δ 8,18 – 8,09 (m, 1H), 8,02 – 7,90 (m, 1H), 7,64 (d, J = 2,7 Hz,64H), 7,53 (td, J = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,5 Hz, 0,36H), 5,51 (d, J = 53,7 Hz, 1H), 5,05 – 4,93 (m, 1H), 4,93 – 4,80 (m, 1H), 4,74 – 4,56 (m, 2H), 3,98 – 3,18 (m, 11H), 3,14 – 2,97 (m, 1H), 2,83 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,66 – 1,46 (m, 13H), 1,39 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,28 – 1,13 (m, 3H), 0,99 – 0,83 (m, 3H). LCMS: 853,2.

Ejemplo 32, Compuesto 32: 5-etinil-6-fluoro-4-(8S,8aS,9S,12R)-4-fluoro-2-(((S,E)-4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-8-metil-7,8,8a,9,10,11,12,13-octahidro-1,3,6,13a,14-pentaaza-9,12-metanonafto[1,8-ab]heptalen-5-il)naftalen-2-ol

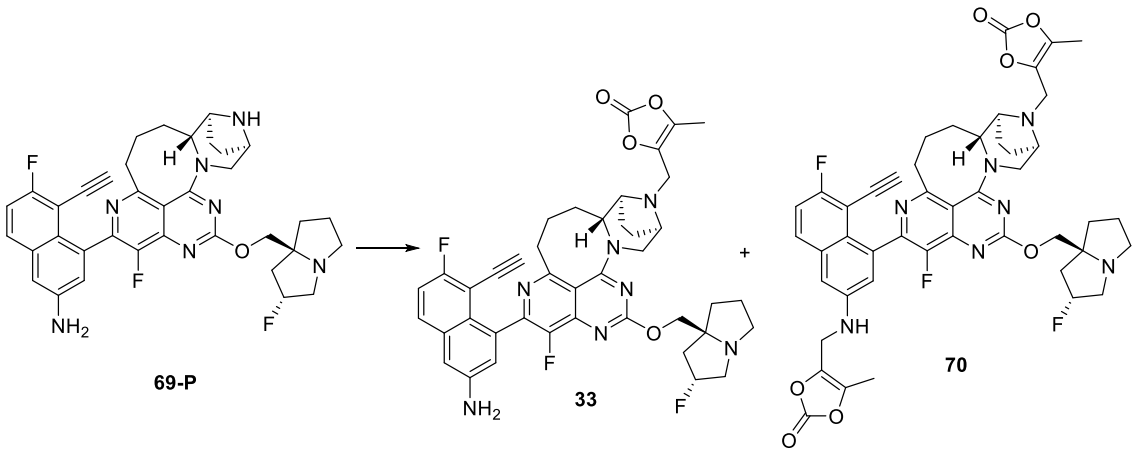


32

El **Ejemplo 32** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 31** usando el **Ejemplo 7** en lugar del **Ejemplo 8.** ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,10 (ddd, J = 8,1, 5,8, 2,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 2,6, 1,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 5,49 (d, J = 51,6 Hz, 1H), 5,02 – 4,96 (m, 1H), 4,94 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,69 – 4,59 (m, 2H), 3,86 – 3,69 (m, 4H), 3,63 (dd, J = 14,9, 7,5 Hz, 3H), 3,38 – 3,25 (m, 3H), 3,24 – 3,12 (m, 2H), 3,10 – 2,97 (m, 1H), 2,97 – 2,70 (m, 1H), 2,67 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,52 – 2,41 (m, 1H), 2,41 – 2,31 (m, 1H), 2,25 (qd, J = 12,8, 12,4, 5,0 Hz, 3H), 2,14 (d, J = 1,3 Hz, 4H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 1,36 (dd, J = 6,3, 1,4 Hz, 6H), 1,10 (t, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS: 839,1.

Ejemplo 33, Compuesto 33: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona

Ejemplo 70, Compuesto 70: 4-(((5-etinil-6-fluoro-4-((6a*R*,7*S*,10*R*)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-15-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-*de*]naftalen-2-il)naftalen-2-il)amino)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona

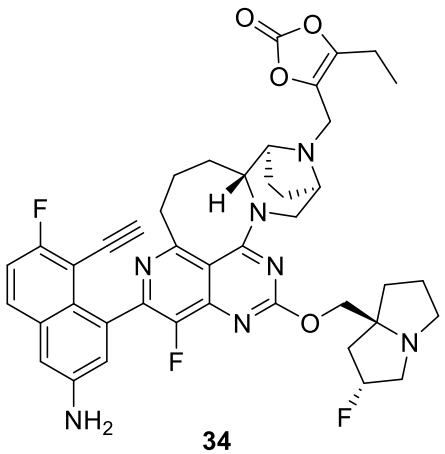


El **Ejemplo 33** y el **Ejemplo 70** se sintetizaron de una manera similar al **Ejemplo 69** usando 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-fenil-1,3-dioxol-2-ona y usando 0,1 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua para HPLC preparativa de fase inversa en lugar de ácido acético al 0,1 % en acetonitrilo/agua.

Ejemplo 33 ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,85 – 7,70 (m, 1H), 7,28 (td, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,21 – 7,01 (m, 2H), 5,52 (dd, *J* = 51,8, 3,9 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 14,7, 3,3 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 12,7, 7,5 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,41 – 3,02 (m, 14H), 2,93 (dt, *J* = 12,8, 9,4 Hz, 2H), 2,76 – 2,47 (m, 2H), 2,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,26 (q, *J* = 7,6, 6,7 Hz, 2H), 2,17 – 1,99 (m, 4H), 1,89 – 1,52 (m, 4H). LCMS: 752,1.

Ejemplo 70 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,01 (d, *J* = 38,9 Hz, 1H), 7,87 (ddd, *J* = 9,0, 5,9, 3,1 Hz, 1H), 7,42 (td, *J* = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 7,16 – 7,02 (m, 2H), 5,60 (d, *J* = 52,4 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J* = 14,8, 3,3 Hz, 1H), 5,07 – 3,43 (m, 13H), 3,31 (s, 2H), 2,93 – 2,55 (m, 3H), 2,41 – 2,29 (m, 3H), 2,26 – 2,15 (m, 7H), 1,87 (m, 9H). LCMS: 864,6.

Ejemplo 34, Compuesto 34: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-etil-1,3-dioxol-2-ona

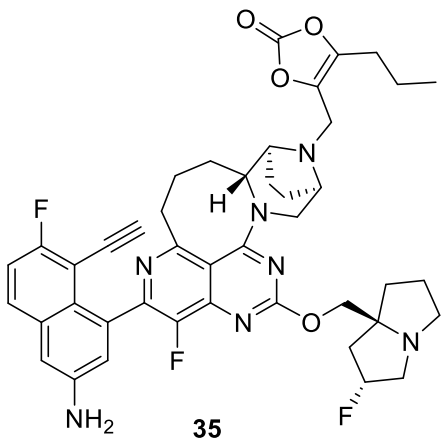


34

El **Ejemplo 34** se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 69** usando 4-(bromometil)-5-etil-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-fenil-1,3-dioxol-2-ona y usando 0,1 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua para HPLC preparativa de fase inversa en lugar de ácido acético al 0,1 % en acetonitrilo/agua.

^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,78 (ddd, *J* = 9,2, 5,9, 3,2 Hz, 1H), 7,27 (td, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,18 – 7,04 (m, 2H), 5,53 (dt, *J* = 51,6, 4,0 Hz, 1H), 5,29 (dt, *J* = 14,7, 3,8 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 12,7, 8,0 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,33 – 2,71 (m, 14H), 2,57 (dq, *J* = 15,7, 9,4, 8,5 Hz, 4H), 2,36 (p, *J* = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 2,25 (q, *J* = 7,6, 6,8 Hz, 2H), 2,18 – 2,00 (m, 3H), 1,88 – 1,73 (m, 2H), 1,72 – 1,52 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). LCMS: 766,2.

Ejemplo 35, Compuesto 35: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-propil-1,3-dioxol-2-ona

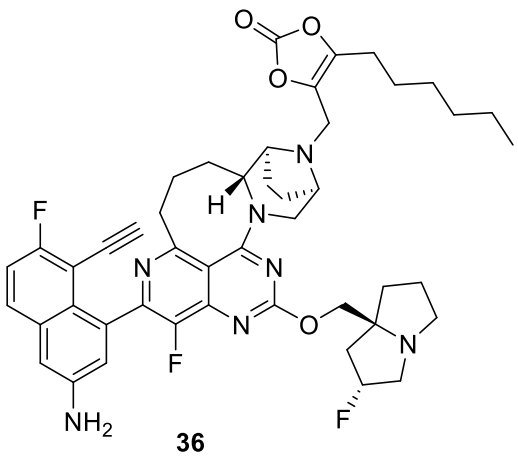


35

El **Ejemplo 35** se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 69** usando 4-(bromometil)-5-propil-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-fenil-1,3-dioxol-2-ona y usando 0,1 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua para HPLC preparativa de fase inversa en lugar de ácido acético al 0,1 % en

acetonitrilo/agua. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,80 (ddd, *J* = 9,2, 5,9, 3,3 Hz, 1H), 7,30 (td, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,22 – 7,03 (m, 2H), 5,55 (dd, *J* = 52,1, 4,2 Hz, 1H), 5,31 (dd, *J* = 14,6, 3,3 Hz, 1H), 4,75 (dd, *J* = 12,7, 7,7 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,37 – 2,65 (m, 14H), 2,63 – 2,48 (m, 4H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,28 (q, *J* = 7,6, 6,8 Hz, 2H), 2,20 – 2,05 (m, 3H), 1,90 – 1,76 (m, 2H), 1,67 (h, *J* = 6,7 Hz, 4H), 1,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). LCMS: 780,2.

Ejemplo 36, Compuesto 36: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-hexil-1,3-dioxol-2-ona

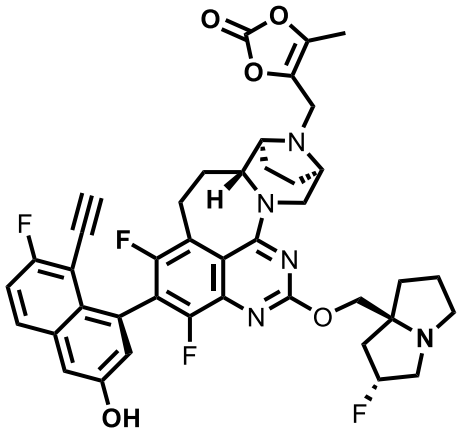


36

El **Ejemplo 36** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 69** usando 4-(bromometil)-5-butil-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-fenil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,80 (ddd, *J* = 9,2, 5,9, 3,3 Hz, 1H), 7,30

(td, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,21 – 7,06 (m, 2H), 5,56 (dt, *J* = 51,9, 3,8 Hz, 1H), 5,32 (dt, *J* = 14,7, 4,0 Hz, 1H), 4,75 (dd, *J* = 12,7, 8,4 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,35 – 2,64 (m, 14H), 2,61 – 2,51 (m, 4H), 2,39 (p, *J* = 8,0, 6,7 Hz, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 2H), 2,20 – 2,02 (m, 3H), 1,91 – 1,75 (m, 2H), 1,65 (dq, *J* = 22,5, 7,6 Hz, 4H), 1,47 – 1,26 (m, 6H), 1,05 – 0,84 (m, 3H). LCMS: 822,5.

Ejemplo 37, Compuesto 37: 4-(((1S,4R,11R,14aR)-11-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolin-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona

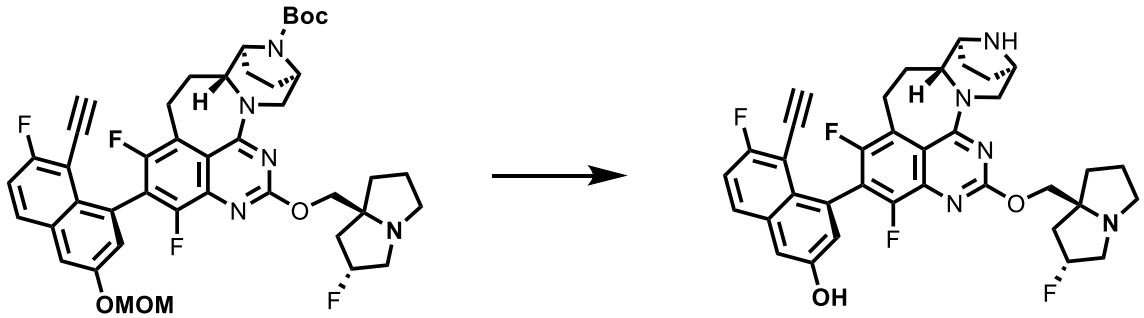


37

El **Ejemplo 37** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 18** usando el **Intermedio 37-10** en lugar de **Intermedio 18-3.** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 12,71 (s, 1H), 7,94 (dd, *J* = 9,2, 5,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,63 – 5,39 (m, 2H), 4,68 – 4,54 (m, 3H),

4,40 – 4,23 (m, 1H), 4,20 – 3,92 (m, 3H), 3,96 – 3,62 (m, 4H), 3,54 (dd, *J* = 16,2, 8,0 Hz, 1H), 3,38 – 3,30 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,83 (dd, *J* = 16,4, 11,2 Hz, 1H), 2,67 – 2,47 (m, 4H), 2,39 (q, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 2H), 2,20 (s, 5H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,92 – 1,75 (m, 1H). LCMS: 756,3.

Ejemplo 37-P, Compuesto 37-P: 4-((1S,4R,11R,14aR)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolin-11-il)-5- etinil-6-fluoronaftalen-2-ol

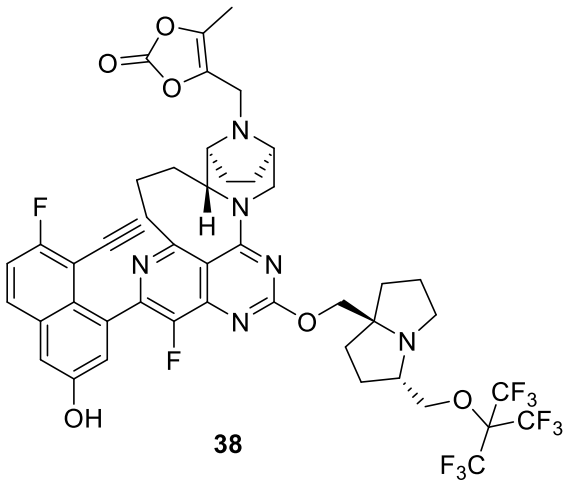


37-8A **37-P**

El **intermedio 37-8A** (30 mg, 0,038 mmol) se disolvió en 1 ml de acetonitrilo y se enfrió a 0 ˚C. A ello se le añadió 1 ml de solución de HCl (4 N en dioxano.). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 ºC durante una hora. Después de finalizar, se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por RP-HPLC (5 % a 60 % de TFA al 0,1 % en MeCN/TFA al 0,1 % en H_2O). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para producir el **Ejemplo 37-P**. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (dd, J = 9,2, 5,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,69 – 5,47 (m, 2H), 4,68 (q, J = 12,7 Hz, 2H), 4,34 (dd, J = 12,2, 4,4 Hz,

2H), 4,11 – 4,00 (m, 2H), 4,00 – 3,73 (m, 3H), 3,65 (dd, J = 16,3, 7,8 Hz, 1H), 3,56 – 3,42 (m, 3H), 3,02 – 2,90 (m, 1H), 2,52 – 2,39 (m, 2H), 2,40 – 2,28 (m, 2H), 2,06 (d, J = 9,4 Hz, 3H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 2,82 – 2,52 (m, 3H). LCMS: 644,3.

Ejemplo 38, Compuesto 38: 4-(((6aR,7S,10R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((3S,7aS)-3-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluorometil)propan-2-il)oxi)metil)tetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona

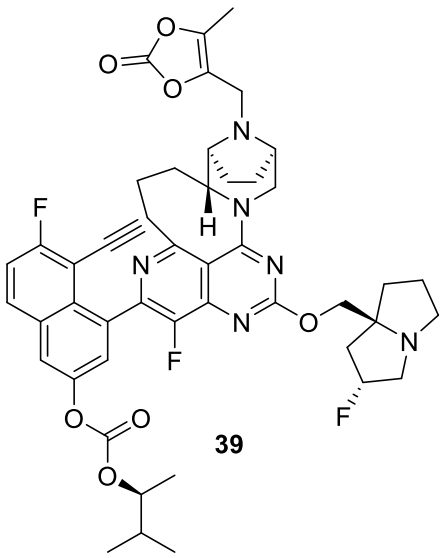


38

El **Ejemplo 38** se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 42** usando el **Intermedio comparativo 161-2** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036 en lugar del **Intermedio 42-7** y usando el **Intermedio comparativo 63-4** de la solicitud de los EE. UU. 18/303.813,

publicada como US 2023/0374036 en lugar de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,04 – 7,82 (m, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,28 (d, J = 2,6 Hz, 0,62H), 7,22 (s, 0,38H), 5,41 – 5,21 (m, 1H), 4,78 – 4,56 (m, 2H), 4,56 – 4,32 (m, 3H), 4,25 – 4,09 (m, 1H), 4,13 – 2,84 (m, 10H), 2,77 – 1,14 (m, 19H). LCMS: 983,3.

Ejemplo 39, Compuesto 39: carbonato de ((S)-3-metilbutan-2-il) de 5-etinil-6-fluoro-4-((6aR,7S,10R)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-15-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-2-il)naftalen-2-il

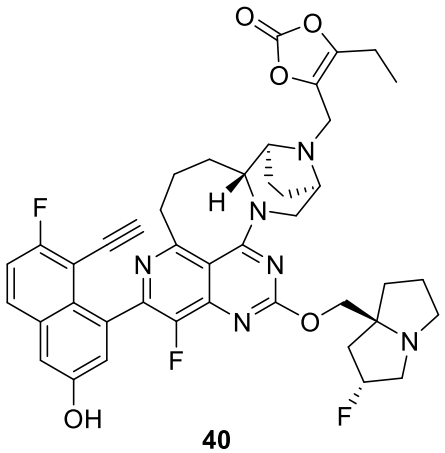


39

Se añadió trietilamina (111 µl, 797 µmol) a través de una jeringa a una mezcla agitada del **Intermedio 8** (100 mg, 133 µmol), **Intermedio 39-2** (47,4 mg, 146 µmol) y diclorometano (1,0 ml) a 0 °C. Después de 3 minutos, la mezcla

resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 85 minutos, se añadió ácido acético (0,4 ml) a través de una jeringa, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (0,1 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el **Ejemplo 39**. ^{1}H NMR (400 MHz, acetona-d_6) δ 8,26 – 8,16 (m, 1H), 8,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,66 – 7,50 (m, 2H), 5,70 (d, J = 52,2 Hz, 1H), 5,46 – 5,23 (m, 1H), 5,08 – 4,85 (m, 1H), 4,83 – 4,55 (m, 3H), 4,46 – 3,77 (m, 9H), 3,72 (s, 1H), 3,67 – 1,55 (m, 17H), 2,24 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,05 – 0,85 (m, 6H). LCMS: 867,2.

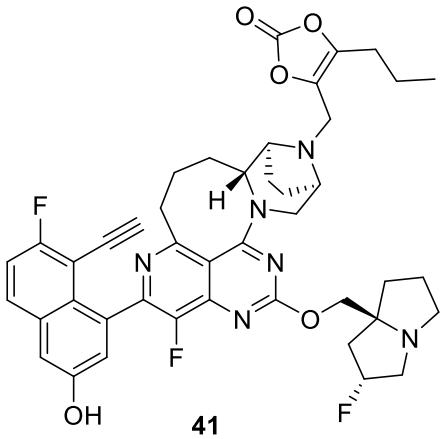
Ejemplo 40, Compuesto 40: 4-etil-5-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-1,3-dioxol-2-ona



40

El **Ejemplo 40** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 11** usando el **Intermedio 40-1** en lugar del **Intermedio 11-6** y usando ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/agua para HPLC preparativa en fase inversa en lugar de ácido acético al 0,1 % en acetonitrilo/agua. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,90 (ddd, *J* = 9,4, 5,9, 3,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,16 (m, 3H), 5,53 (d, *J* = 52,1 Hz, 1H), 5,33 – 5,22 (m, 1H), 4,74 (dd, *J* = 15,9, 12,4 Hz, 1H), 4,61 – 4,50 (m, 1H), 4,43 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,93 – 3,73 (m, 4H), 3,73 – 3,58 (m, 2H), 3,44 – 2,43 (m, 7H), 2,36 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,31 – 2,19 (m, 3H), 2,17 – 2,03 (m, 3H), 1,88 – 1,71 (m, 2H), 1,66 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). LCMS: 767,4.

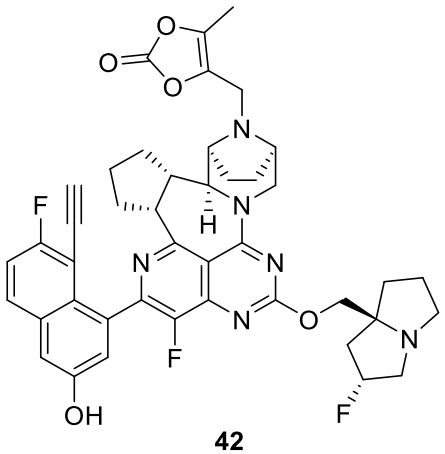
Ejemplo 41, Compuesto 41: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-propil-1,3-dioxol-2-ona



41

El **Ejemplo 41** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 11** usando el **Intermedio 41-1** en lugar del Intermedio **11-6** y usando ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/agua para HPLC preparativa de fase inversa en lugar de ácido acético al 0,1 % en acetonitrilo/agua. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,89 (ddd, *J* = 9,3, 5,6, 3,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,29 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,49 – 5,38 (m, 1H), 4,79 – 4,68 (m, 2H), 4,25 (dd, *J* = 15,1, 9,2 Hz, 4H), 4,10 – 3,98 (m, 1H), 3,98 – 3,85 (m, 3H), 3,75 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,52 – 3,35 (m, 2H), 2,97 (p, *J* = 13,6, 12,6 Hz, 2H), 2,84 – 2,53 (m, 4H), 2,53 – 2,41 (m, 1H), 2,36 (td, *J* = 12,1, 10,1, 4,3 Hz, 2H), 2,14 (d, *J* = 43,4 Hz, 4H), 1,99 – 1,62 (m, 6H), 1,04 (td, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 3H). LCMS: 781,5.

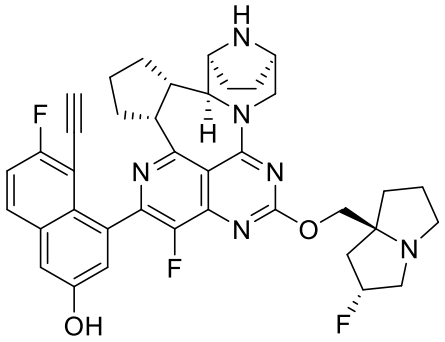
Ejemplo 42, Compuesto 42: 4-(((3aS,3bS,4S,7R,14bR)-13-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-10-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,3a,3b,4,5,6,7,8,14b-decahidro-1H-8a,9,11,14,15-pentaaza-4,7-metanociclopenta[d]nafto[1,8-ab]naftalen-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



42

El **Ejemplo 42** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 11** usando el **Intermedio 42-9** en lugar de **Intermedio 11-6**: ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,00 – 7,88 (m, 1H), 7,48 – 7,29 (m, 2,64H), 7,20 – 7,11 (m, 0,36H), 5,50 (d, J = 51,9 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,56 (m, 2H), 3,95 – 3,15 (m, 13H), 2,79 – 1,14 (m, 19H). LCMS: 779,1.

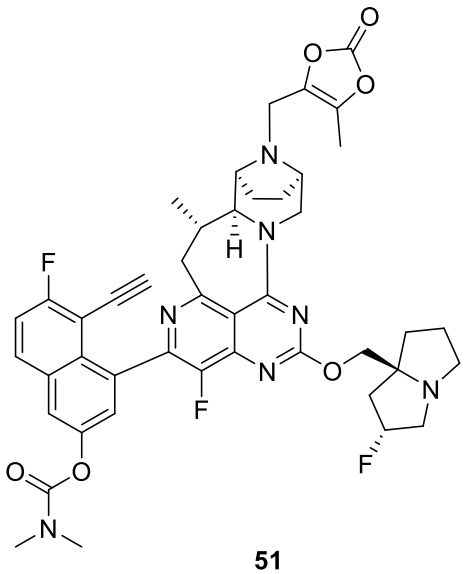
Ejemplo 42-P, Compuesto 42-P: 5-etinil-6-fluoro-4-((3aS,3bS,4S,7R,14bR)-12-fluoro-10-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,3a,3b,4,5,6,7,8,14b-decahidro-8a,9,11,14.15-pentaaza-4,7-metanociclopenta[d]nafto[1,8-ab]heptalen-13-il)naftalen-2-ol



42-P

El **Ejemplo 42-P** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 11-P** usando el **Intermedio 42-8** en lugar de **Intermedio 11-4:** ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,88 – 7,80 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 5,8, 2,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 0,67H), 7,09 (d, J = 2,5 Hz, 0,33H), 5,39 (d, J = 53,2 Hz, 1H), 5,01 – 4,71 (m, 1H), 4,52 – 4,38 (m, 1H), 4,33 – 4,21 (m, 1H), 3,77 – 3,68 (m, 1H), 3,64 – 3,02 (m, 7H), 2,89 – 2,72 (m, 1H), 2,58 – 0,99 (m, 18H), 1,95 (s, 3H). LCMS: 667,1.

Ejemplo 51, Compuesto 51: dimetilcarbamato de 5-etinil-6-fluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-14-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil)-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-2-il)naftalen-2-il

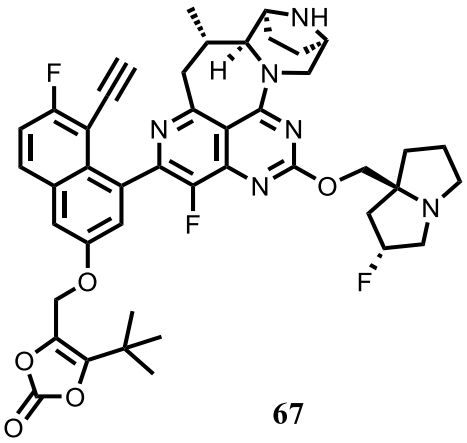


51

El **Ejemplo 51** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 2** usando el **Intermedio 51-2** en lugar de **Intermedio 2-3**: ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,12 (dd, J = 9,2, 5,7 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,59 – 7,45 (m, 2H), 5,60 (d, J = 51,7 Hz, 1H), 5,04 – 4,94 (m, 1H), 4,82 – 4,55 (m, 2H), 4,14 – 3,43 (m, 9H), 3,20 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,04 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,88 – 1,57 (m, 10H), 1,21 – 1,10 (m, 3H). LCMS 824,2.

Ejemplo 67, Compuesto 67: 4-(terc-butilo)-5-(((5-etinil-6-fluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-

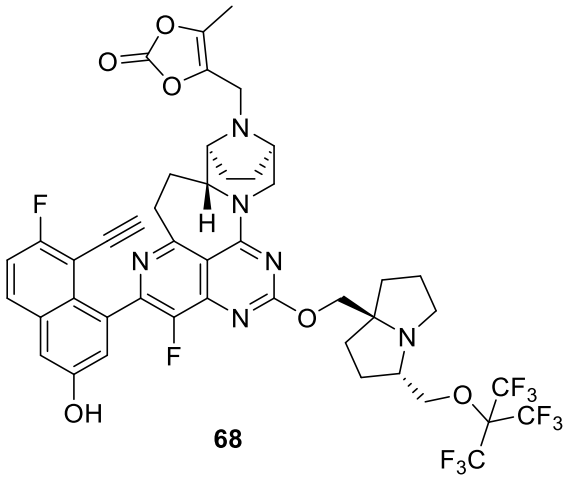
pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-2-il)naftalen-2-il)oxi)metil)-1,3-dioxol-2-ona



67

A una solución agitada vigorosamente del **Intermedio 67-1** (27 mg, 0,03 mmol) en DCM anhidro (0,6 ml) se añadieron secuencialmente 2,6-lutidina (5,17 mg, 0,048 mmol) y TMSOTf (10,1 mg, 0,045 mmol) a 0 ˚C bajo atmósfera de N_2. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 hora. La reacción se inactivó con agua (0,1 ml) y se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC (5 % a 70 % de TFA al 0,1 % en MeCN/TFA al 0,1 % en H_2O). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y evaporaron para producir el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 8,10 – 7,99 (m, 1H), 7,65 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 2H), 5,53 (d, J = 51,8 Hz, 1H), 5,16 – 4,99 (m, 3H), 4,75 – 4,61 (m, 2H), 4,43 – 4,15 (m, 2H), 4,03 – 3,59 (m, 5H), 3,48 – 3,09 (m, 5H), 2,77 (dd, J = 19,7, 13,3 Hz, 1H), 2,71 – 2,45 (m, 2H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,35 – 2,15 (m, 4H), 2,06 (d, J = 21,5 Hz, 1H), 1,94 – 1,76 (m, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,18 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 3H). LCMS (m/z): 795,4.

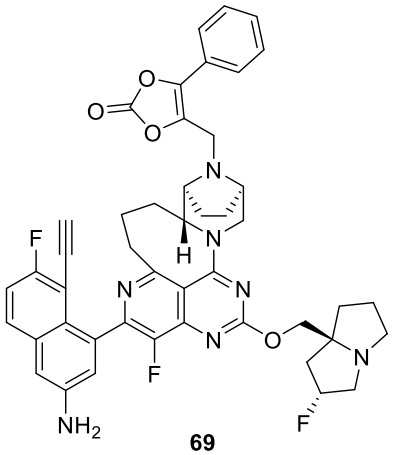
Ejemplo 68, Compuesto 68: 4-(((8aR,9S,12R)-5-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxynaftalen-1-il)-4-fluoro-2-(((3S,7aS)-3-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluorometil)propan-2-il)oxi)metil)tetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-7,8,8a,9,10,11,12,13-octahidro-1,3,6,13a,14-pentaaza-9,12-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



68

El **Ejemplo 68** se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 38** usando el **Intermedio comparativo 63-7** de la solicitud de los EE. UU. núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036 en lugar del **Intermedio comparativo 161-2** de la solicitud de los EE. UU. Núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,91 (ddd, J = 9,0, 6,0, 3,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,35 (td, J = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 5,60 (ddd, J = 26,7, 14,4, 3,2 Hz, 1H), 4,65 – 4,51 (m, 2H), 4,51 – 4,29 (m, 1H), 4,28 – 3,88 (m, 3H), 3,78 – 3,42 (m, 2H), 3,41 – 3,03 (m, 4H), 2,94 – 2,33 (m, 9H), 2,31 – 2,07 (m, 7H), 1,61 – 1,18 (m, 5H). LCMS: 968,9.

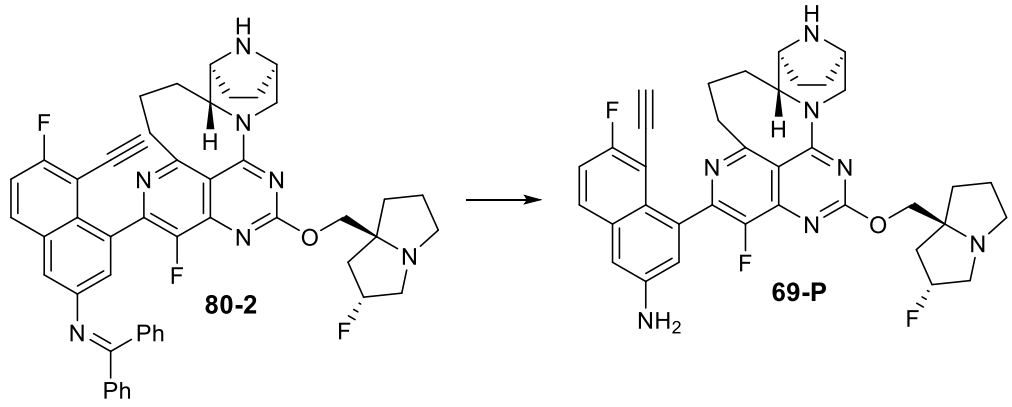
Ejemplo 69, Compuesto 69: 4-(((6aR,7S,10R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-fenil-1,3-dioxol-2-ona



69

Se añadió 4-(bromometil)-5-fenil-1,3-dioxol-2-ona (28,2 mg, 110 µmol) a una mezcla vigorosamente agitada del **Ejemplo 69-P** (67,3 mg, 105 µmol) y 2,6-lutidina (18,4 µl, 158 µmol) en acetonitrilo (0,40 ml) a temperatura ambiente. Después de 110 min, la mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/agua) para dar el **Ejemplo 69**. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,82 – 7,67 (m, 3H), 7,59 – 7,49 (m, 3H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,4 Hz, 0,67H), 7,05 (s, 0,33H), 5,50 (d, *J* = 51,5 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 4,75 – 4,50 (m, 2H), 4,28 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,15 – 3,95 (m, 3H), 3,94 – 3,59 (m, 4H), 3,39 – 3,24 (m, 2H), 3,21 (s, 0,67H), 3,07 (s, 0,33H), 3,02 – 1,31 (m, 16H). LCMS: 814,2.

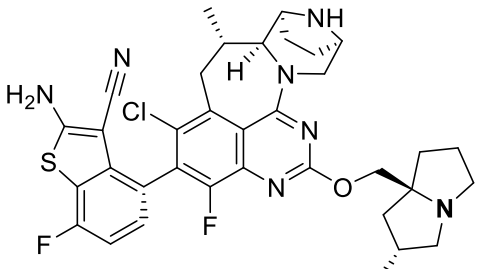
Ejemplo 69-P, Compuesto 69-P: 5-etinil-6-fluoro-4-((6aR,7S,10R)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-2-il)naftalen-2-amina



Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (89,6 mg, 1,29 mmol) a una mezcla vigorosamente agitada de **Intermedio 80-2** (69,1 mg, 86,0 µmol), acetato de sodio (105,8 mg, 1,29 mmol) y metanol (1,2 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/agua) para dar el **Ejemplo 69-P**, ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,91 – 7,82 (m, 1H), 7,46 – 7,27 (m, 2H), 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 0,67H), 7,21 (s, 0,33H), 5,61 (d, J = 51,6 Hz, 1H), 5,50 – 5,32 (m, 1H), 4,82 – 4,68 (m, 2H), 4,42 – 4,21 (m, 1H), 4,17 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,14 – 3,84 (m, 5H), 3,68 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,57 – 3,17 (m, 3H), 3,10 – 1,64 (m, 14H). LCMS: 640,1.

Ejemplo 71-P, Compuesto 71-P: 2-amino-4-((1*S*,4*R*,11*R*,14*S*,14a*S*)-12-cloro-10-fluoro-8-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-

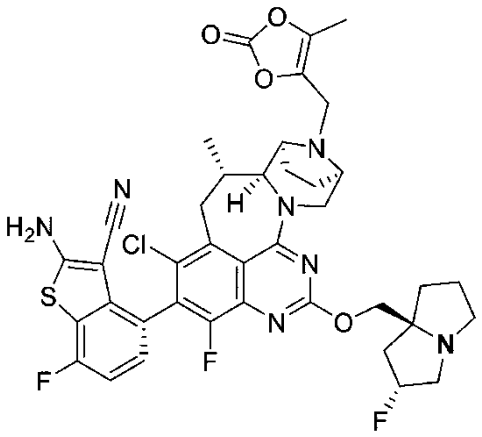
il)metoxi)-14-metil-1,2,3,4,5,13,14a-octahidro-1,4-epiminoazepina[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolin-11-il)-7-fluorobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrilo



71-P

El **Ejemplo 71-P** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 37-8** usando el **Intermedio 71-5** en lugar de **Intermedio 37-7.** ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,19 (dd, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 7,12 – 7,00 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 76,5, 12,6 Hz, 2H), 4,32 (dd, *J* = 26,1, 5,5 Hz, 2H), 4,13 – 3,73 (m, 4H), 3,47 (dd, *J* = 12,3, 5,8 Hz, 2H), 3,23 – 1,80 (m, 13H), 1,28 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LCMS 680,0.

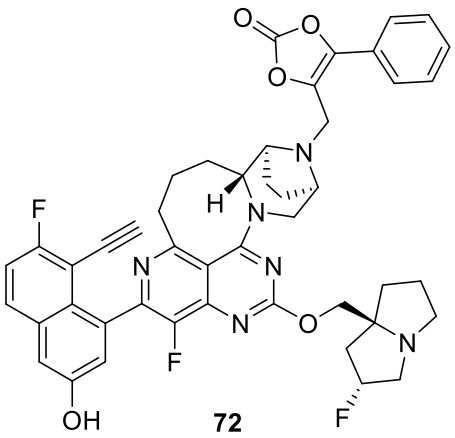
Ejemplo 71, Compuesto 71: 2-amino-4-((1S,4R,11R,14S,14aS)-12-cloro-10-fluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-14-metil-15-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil)-1,2,3,4,5,13,14,14a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,7]azepino[2,3,4-de]quinazolin-11-il)-7-fluorobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrilo



Ejemplo 71

El **Ejemplo 71** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 2** usando el **Intermedio 71-P** en lugar de **Intermedio 2-3.** ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,20 (dd, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 9,4, 8,4 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 51,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* = 80,4, 12,6 Hz, 2H), 4,13 – 3,41 (m, 11H), 3,21 – 1,68 (m, 17H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS 792,0.

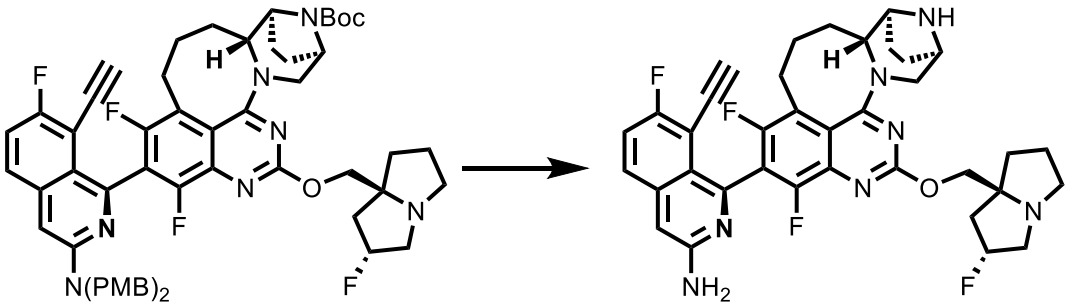
Ejemplo 72, Compuesto 72: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-fenil-1,3-dioxol-2-ona



72

El **Ejemplo 72** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 11** usando el **Intermedio 72-1** en lugar del **Intermedio 11-6** y usando ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/agua en lugar de ácido acético al 0,1 % en acetonitrilo/agua. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,91 (ddd, *J* = 8,9, 5,9, 3,0 Hz, 1H), 7,70 (dt, *J* = 7,6, 3,4 Hz, 2H), 7,58 — 7,49 (m, 3H), 7,43 — 7,30 (m, 2H), 7,24 (dd, *J* = 14,9, 2,6 Hz, 1H), 5,60 — 40 (m, 1H), 5,29 (dd, *J* = 14,7, 3,1 Hz, 1H), 4,74 — 3,47 (m, 13H), 3,39 — 3,08 (m, 3H), 2,98 — 2,75 (m, 2H), 2,71 — 2,45 (m, 2H), 2,35 (q, *J* = 9,2, 8,7 Hz, 1H), 2,26 (ddd, *J* = 15,6, 9,2, 6,5 Hz, 2H), 2,15 — 2,00 (m, 1H)), 1,78 (qt, *J* = 5,5, 2,2 Hz, 2H), 1,60 (q, *J* = 16,1, 13,7 Hz, 3H). LCMS: 815,3.

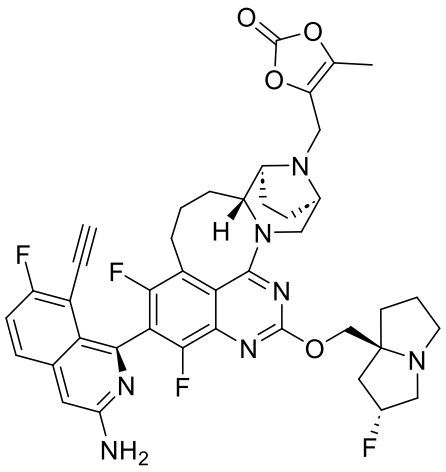
Ejemplo 73-P, Compuesto 73-P: (S)-1-((1S,4R,15aR)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolin-11-il)-8-etinil-7-fluoroisoquinolin-3-amina



73-P-6A **73-P**

El **intermedio 73-P-6A** (133 mg, 0,133 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a 50 ˚C durante 0,5 horas. Después de completarse, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con tolueno y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por RP-HPLC (5 % a 60 % de TFA al 0,1 % en MeCN/TFA al 0,1 % en H_2O). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para producir el **Ejemplo 73-P.** ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (dd, J = 9,3, 5,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,69 — 5,50 (m, 1H), 5,27 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,81 — 4,61 (m, 2H), 4,46 — 4,16 (m, 1H), 4,17 — 3,79 (m, 5H), 3,68 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,57 — 3,44 (m, 1H), 3,31 — 3,21 (m, 1H), 3,11 (q, J = 11,3 Hz, 2H), 2,77 (dd, J = 15,4, 4,6 Hz, 1H), 2,74 — 2,55 (, 2H), 2,48 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,41 — 2,14 (m, 3H), 2,15 — 1,94 (m, 2H), 1,91 — 1,62 (m, 4H). LCMS: 658,3.

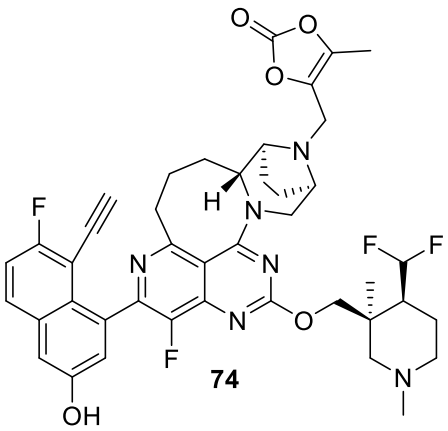
Ejemplo 73, Compuesto 73: 4-(((1S,4R,11S,15aR)-11-(3-amino-8-etinil-7-fluoroisoquinolin-1-il)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolin-16-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



73

El **Ejemplo 73** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 11-6** usando el **Intermedio 73-P** en lugar de **Intermedio 11-5**: ^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 7,83 (dd, J = 9,3, 5,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,53 (d, J = 51,7 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,65 — 4,46 (m, 2H), 4,46 — 4,24 (m, 2H), 4,22 — 3,95 (m, 4H), 3,95 — 3,55 (m, 4H), 3,49 — 3,15 (m, 2H), 3,16 — 2,99 (m, 2H), 2,76 — 2,49 (2H), 2,49 — 2,27 (m, 3H), 2,25 (s, 3H)), 2,23 — 1,99 (m, 3H), 1,92 — 1,76 (m, 1H),1,73 — 1,60 (m, 4H). LCMS: 770,2.

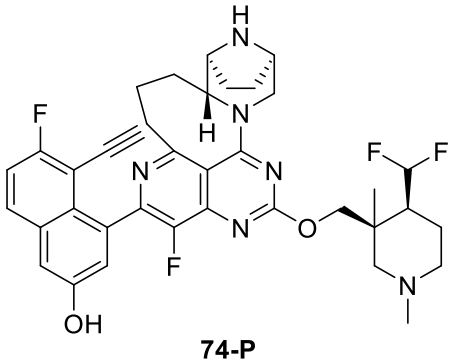
Ejemplo 74, Compuesto 74: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(((3*S*,4*S*)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



74

El **Ejemplo 74** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 11** usando el **Intermedio 74-10** en lugar del Intermedio **11-6** y usando ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/agua para HPLC preparativa de fase inversa en lugar de ácido acético al 0,1 % en acetonitrilo/agua. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,92 (td, *J* = 9,6, 5,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,30 (m, 2H), 7,25 (dd, *J* = 16,9, 2,6 Hz, 1H), 6,21 (t, *J* = 54,9 Hz, 1H), 5,33 (dd, *J* = 14,7, 3,0 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* = 12,1, 7,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 14,0, 8,3 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 4,05 (dd, *J* = 19,3, 13,3 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,91 – 3,79 (m, 3H), 3,69 – 3,44 (m, 2H), 3,41 – 3,27 (m, 1H), 3,25 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,16 – 2,31 (m, 12H), 2,12 – 1,98 (m, 3H), 1,80 – 1,52 (m, 4H), 1,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H). LCMS: 787,1.

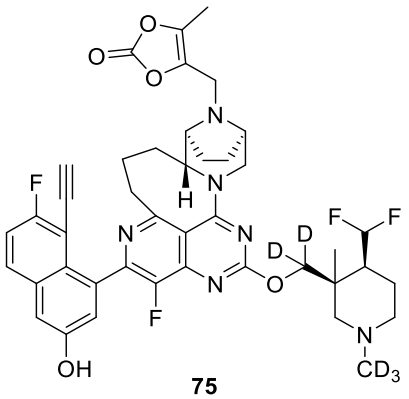
Ejemplo 74-P, Compuesto 74-P: 4-((6aR,7S,10R)-13-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-*de*]naftatalen-2-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-ol



74-P

El **Ejemplo 74-P** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 11-P** usando el **Intermedio 74-8** en lugar de **Intermedio 11-4.** ^{1}H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,93 — 7,84 (m, 1H), 7,43 — 7,29 (m, 2H), 7,23 (s, 0,67H), 7,19 (s, 0,33H), 6,26 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 5,51 — 5,30 (m, 1H), 4,73 — 4,47 (m, 2H), 4,00 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,89 — 3,80 (m, 1H), 3,78 — 2,86 (m, 7H), 2,79 — 0,93 (m, 16H), 2,33 (s, 3H). LCMS: 675,2.

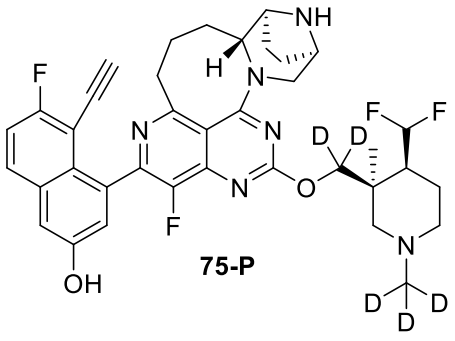
Ejemplo 75, Compuesto 75: 4-(((6aR,7S,10R)-13-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-3-metil-1-(metil-d_3)piperidin-3-il)metoxi-d_2)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



75

El **Ejemplo 75** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 11** usando el **Intermedio 75-3** en lugar de **Intermedio 11-6.** ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,98 – 7,84 (m, 1H), 7,47 – 7,31 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 2,6 Hz, 0,67H), 7,21 (d, *J* = 2,6 Hz, 0,33H), 6,22 (t, *J* = 55,3 Hz, 1H), 5,31 (dd, *J* = 14,4, 3,0 Hz, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 1H), 4,26 – 4,09 (m, 1H), 4,05 – 3,73 (m, 4H), 3,69 – 3,44 (m, 2H), 3,43 – 3,28 (m, 1H), 3,25 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,09 – 1,37 (m, 14H), 2,19 (s, 3H), 1,38 – 1,30 (m, 3H). LCMS: 792,3.

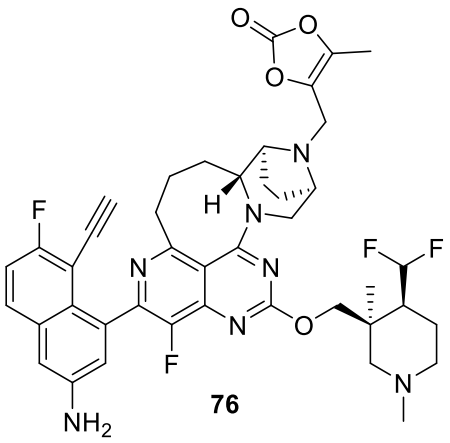
Ejemplo 75-P, Compuesto 75-P: 4-((6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(((3*S*,4*S*)-4-(difluorometil)-3-metil-1-(metil-d_3)piperidin-3-il)metoxi-d_2)-1-fluoro-55,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-*de*]naftalen-2-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-ol



75-P

El **Ejemplo 75-P** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 11** usando el **Intermedio 75-2** en lugar del **Intermedio 11-6** y usando ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/agua para HPLC preparativa de fase inversa en lugar de ácido acético al 0,1 % en acetonitrilo/agua. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,90 (dd, *J* = 9,2, 5,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 2H), 7,29 – 7,14 (m, 1H), 6,29 (t, *J* = 54,4 Hz, 1H), 5,42 (dt, *J* = 14,9, 3,9 Hz, 1H), 4,42 – 3,99 (m, 3H), 3,73 (dd, *J* = 27,7, 13,5 Hz, 3H), 3,40 (s, 1H), 3,16 – 2,93 (m, 3H), 2,88 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,39 – 1,65 (m, 10H), 1,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H). LCMS: 680,3.

Ejemplo 76, Compuesto 76: 4-(((6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)--13-(((3*S*,4*S*)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-*de*]naftalen-15-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona

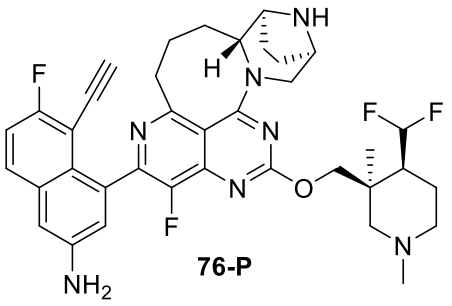


76

La mezcla del **Intermedio 76-6** (58,2 mg, 0,0695 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se trató con solución 1 M de cloruro de hidrógeno (5 ml) y se agitó durante 1 minuto antes de separar las capas. La capa orgánica se lavó con solución 1 M de cloruro de hidrógeno (2 ml), y las capas acuosas se combinaron y se añadieron a acetato de etilo (5 ml) a 0 ℃. Se añadió bicarbonato de sodio sólido a la mezcla a 0 ℃ hasta que cesó la evolución de gas y el pH de la fase acuosa fue cercano a 8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml) tres veces y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el **Ejemplo 76**. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,76 (dd, *J* = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 7,25 (td, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 18,2, 2,4 Hz, 2H), 6,36 – 5,99 (m, 1H), 5,27 – 5,13 (m, 1H), 4,53 (dq, *J* = 19,2, 10,5 Hz, 4H), 3,82 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,44 – 3,08 (m, 6H), 2,89 (dt, *J* = 20,9, 11,3 Hz, 2H), 2,77 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,52 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,12 – 2,08 (m, 7H), 1,88 – 1,59 (m, 10H), 1,17 (s, 3H). LCMS: 786,3.

Ejemplo 76-P, Compuesto 76-P: 4-((6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(((3*S*,4*S*)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4*H*-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-

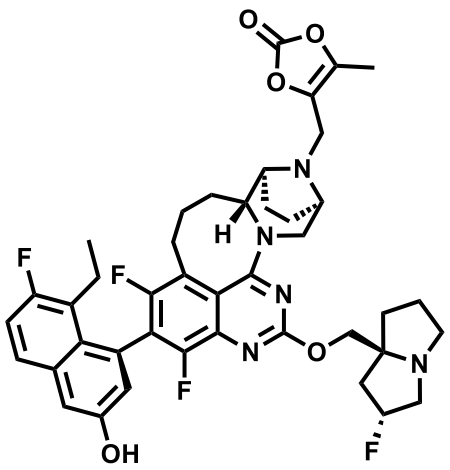
metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-*de*]naftalen-2-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-amina



76-P

El **Ejemplo 76-P** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 11** usando el **Intermedio 76-4** en lugar del **Intermedio 11-6** y usando ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/agua en lugar de ácido acético al 0,1 % en acetonitrilo/agua. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,82 (dd, *J* = 9,2, 5,5 Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,13 (m, 1H), 6,29 (t, *J* = 54,8 Hz, 1H), 5,42 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,45 – 4,27 (m, 2H), 4,12 (dd, *J* = 25,1, 8,2 Hz, 2H), 3,70 (t, *J* = 13,6 Hz, 3H), 3,57 – 3,36 (m, 3H), 3,20 – 2,79 (m, 8H), 2,43 – 2,17 (m, 3H), 2,07 (d, *J* = 14,6 Hz, 4H), 1,78 (dd, *J* = 27,7, 13,3 Hz, 3H), 1,31 (d, *J* = 19,5 Hz, 5H). LCMS: 674,2.

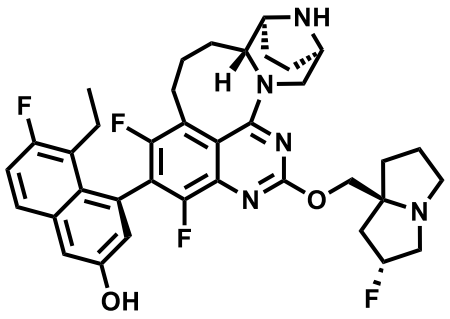
Ejemplo 77, Compuesto 77: 4-(((1S,4R,11R,15aR)-11-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolin-16-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



77

El **Ejemplo 77** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 18** usando el **Intermedio 77-3** en lugar de **Intermedio 18-3.** ^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 12,23 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,52 (dt, J = 51,7, 3,7 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 14,8, 3,0 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 1H), 4,24 – 4,00 (m, 3H), 4,02 – 3,77 (m, 5H), 3,79 – 3,57 (m, 2H), 3,56 – 2,93 (m, 4H), 2,81 – 2,41 (m, 4H), 2,45 – 2,20 (m, 5H), 2,17 – 2,02 (m, 1H), 1,93 – 1,56 (m, 5H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS: 774,3.

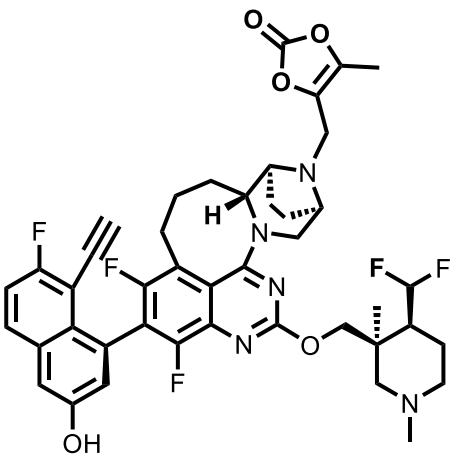
Ejemplo 77-P, Compuesto 77-P: 44-((1S,4R,11R,15aR)-10,12-difluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolin-11-il)-5-etil-6-fluoronaftalen-2-ol



77-P

El **Ejemplo 77-P** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 37-P** usando el **Intermedio 77-1** en lugar de **Intermedio 37-8A.** ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,71 (dd, J = 9,1, 5,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 2H), 7,00 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 51,8 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,78 – 4,59 (m, 2H), 4,42 – 4,00 (m, 3H), 3,99 – 3,81 (m, 3H), 3,66 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 10,3, 6,3 Hz, 1H), 3,29 – 2,98 (m, 2H), 2,88 – 2,59 (m, 2H), 2,62 – 2,39 (m, 3H), 2,44 – 2,18 (m, 4H), 2,16 – 1,81 (m, 3H), 1,72 (s, 3H), 0,92 – 0,68 (m, 3H). LCMS: 662,4.

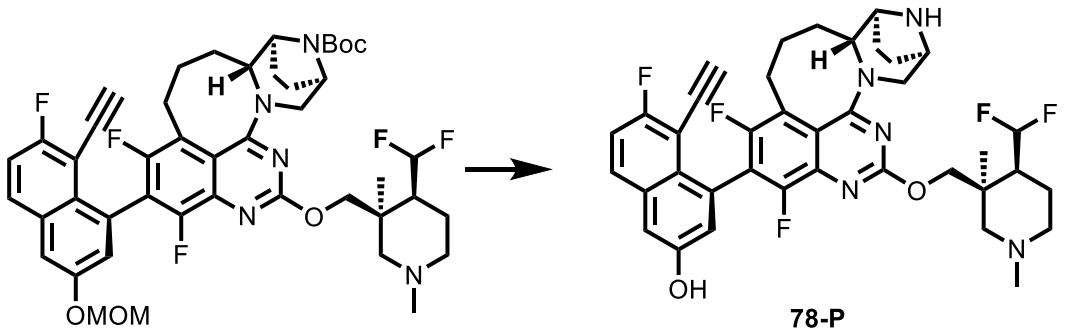
Ejemplo 78, Compuesto 78: 4-(((1S,4R,15aR)-8-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-11-((R)-8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-10,12-difluoro-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-epimepiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolin-16-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



78

El **Ejemplo 78** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 18** usando el **Intermedio 78-4** en lugar de **Intermedio 18-3.** ^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 9,69 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 9,2, 5,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,23 (td, J = 54,8, 2,2 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 14,9, 3,0 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,47 – 4,35 (m, 1H), 4,35 – 4,30 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 12,2, 2,5 Hz, 1H), 4,18 – 3,96 (m, 3H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 1H), 3,26 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,23 – 3,14 (m, 1H), 3,13 – 2,94 (m, 4H), 2,91 – 2,71 (m, 5H), 2,32 – 2,15 (m, 6H), 2,14 – 2,01 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,80 – 1,59 (m, 3H), 1,35 (s, 3H). LCMS: 804,2.

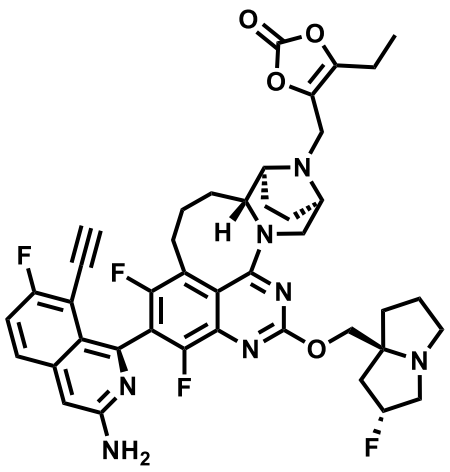
Ejemplo 78-P, Compuesto 78-P: (R)-4-((1S,4R,15aR)-8-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-10,12-difluoro-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolin-11-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-ol



78-2 **78-P**

El **Ejemplo 78-P** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 37-P** usando el **Intermedio 78-2** en lugar de **Intermedio 37-8A.** ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (dd, J = 9,2, 5,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,31 (m, 2H), 7,25 – 7,08 (m, 1H), 6,30 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,45 – 4,18 (m, 2H), 4,08 (dd, J = 21,1, 7,7 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 11,2 Hz, 4H), 3,47 (s, 1H), 3,26 – 3,00 (m, 5H), 2,92 (s, 4H), 2,29 (s, 4H), 2,00 – 1,61 (m, 5H), 1,35 (s, 3H). LCMS: 692,3.

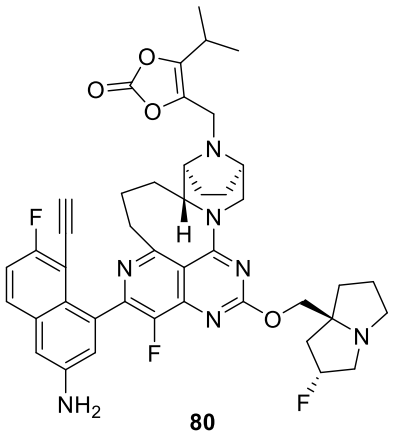
Ejemplo 79, Compuesto 79: 4-(((1S,4R,11S,15aR)-11-(3-amino-8-etinil-7-fluoroisoquinolin-1-il)-10,12-fluoro-8-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,4,5,13,14,15,15a-octahidro-1H-1,4-epiminoazepino[1',2':1,8]azocino[2,3,4-de]quinazolin-16-il)metil)-5-etil-1,3-dioxol-2-ona



79

El **Ejemplo 79** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 73** usando 4-(bromometil)-5-etil-1,3-dioxol-2-ona en lugar de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 12,15 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 9,3, 5,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,53 (d, J = 52,1 Hz, 1H), 5,21 (dd, J = 14,8, 3,0 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,53 – 4,39 (m, 1H), 4,38 – 4,21 (m, 1H), 4,22 – 3,96 (m, 3H), 3,96 – 3,57 (m, 5H), 3,50 – 2,89 (m, 4H), 2,87 – 2,39 (m, 5H), 2,39 – 2,01 (m, 4H), 1,94 – 1,78 (m, 2H), 1,76 – 1,53 (m, 4H), 1,22 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS: 784,2.

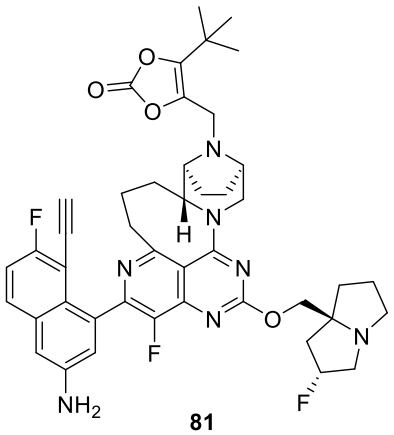
Ejemplo 80, Compuesto 80: 4-(((6aR,7S,10R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-isopropil-1,3-dioxol-2-ona



80

Se añadió una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (2,0 M, 500 µl, 1,0 mmol) a través de una jeringa a una solución agitada vigorosamente del **Intermedio 80-3** (66,8 mg, 70,8 µmol) en acetonitrilo (0,50 ml) a −30 °C y la mezcla resultante se calentó hasta 0 °C. Después de 4 minutos, se añadió acetato de sodio (200 mg) y la mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (ácido acético al 0,1 % en acetonitrilo/agua) para dar el **Ejemplo 80.** ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 1H), 7,18 – 7,14 (m, 1H), 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 0,67H), 7,06 (s, 0,33H), 5,65 – 5,41 (m, 1H), 5,36 – 5,18 (m, 1H), 4,75 – 4,64 (m, 1H), 4,60 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,33 – 4,16 (m, 1H), 4,12 – 3,97 (m, 3H), 3,98 – 3,57 (m, 4H), 3,42 – 3,26 (m, 2H), 3,22 (s, 0,67H), 3,18 – 2,79 (m, 4,33H), 2,72 – 1,38 (m, 12H), 1,28 – 1,12 (m, 6H). LCMS: 780,1.

Ejemplo 81, Compuesto 81: 4-(((6aR,7S,10R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)metil)-5-(terc-butilo)-1,3-dioxol-2-ona



81

El **Ejemplo 81** se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 80** usando 4-(bromometil)-5-*terc*-butil-1,3-dioxol-2-ona (ver *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1161) en lugar de 4-(bromometil)-5-isopropil-1,3-dioxol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 0,67H), 7,07 (s, 0,33H), 5,64 – 5,41 (m, 1H), 5,35 – 5,23 (m, 1H), 4,77 – 4,48 (m, 3H), 4,33 – 4,19 (m, 1H), 4,08 – 3,57 (m, 7H), 3,42 – 3,27 (m, 2H), 3,23 (s, 0,67H), 3,18 – 2,70 (m, 4H), 3,07 (s, 0,33H), 2,69 – 1,47 (m, 11H), 1,34 (s, 9H). LCMS: 794,3.

IV. Ejemplos biológicos

Ejemplo A. Ensayo bioquímico KRAS G12D (GDP)

Los compuestos se probaron para determinar su unión a KRAS G12D cargado con GDP en un formato de ensayo de 384 pozos usando un ensayo de desplazamiento de sonda TR-FRET en regulador que consistía en Hepes 50 mM (pH 7,4), NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 5 mM y Tween-20 al 0,005 %. Se usó 0,5 nM de enzima en este ensayo con 0,25 nM de Eu-estreptavidina y sonda marcada con Cy-5 200 nM (2X KD). Los compuestos se diluyeron en serie (1:3) en DMSO. El sistema dispensador LabCyte

ECHO Acoustic se usó para prever las placas de ensayo (384 placas de superficie no aglutinante, Corning, catalogo núm. 3824) con 50 nl del compuesto. Los compuestos se preincubaron con 5 µl of 2 veces la concentración enzimática final por 30 minutos antes de añadir 5 µl de concentración final 2X de Eu-estreptavidina y sonda TR-FRET (volumen de reacción final de 10 µl). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas antes de medir la relación TR-FRET en el lector de placas Envision. Los valores de IC_{50} se definieron como la concentración del compuesto que causa una disminución del 50 % en la relación TR-FRET y se calcularon usando un modelo de respuesta a la dosis sigmoidal para generar ajustes de curva.

Ejemplo B. Ensayo de viabilidad celular 2D

Los compuestos se probaron en un formato de 384 pozos para determinar su capacidad para inhibir la viabilidad de las células GP2D (KRAS G12D) en ensayos 2D. Los compuestos se diluyeron en serie (1:3) en DMSO. El sistema de dispensador acústico LabCyte ECHO se usó para colocar previamente las placas de ensayo con 200 nl de molécula de prueba por pozo. Se sembraron 1000 células/pozo (40 µl de volumen por pozo) en medio RPMI con FBS al 10 %, y penicilina-estreptomicina-glutamina en placas de 384 pozos previamente manchadas (Greiner, núm. de catálogo 781076) en el dispensador de líquido BioTEK EL406 con un Cassette dispensador de 5 µl (BioTek 7170011). Las placas se incubaron a 37 °C, CO_2 al 5 % durante 4 días antes de añadir el reactivo CellTiter-Glo (CTG) y medir la señal de luminiscencia. Los valores de EC_{50} se definieron como la concentración del compuesto que causa un 50 % de disminución en la señal de luminiscencia, y se calcularon usando un modelo de respuesta a la dosis sigmoidal para generar ajustes de curva.

Ejemplo C. Ensayo de viabilidad celular 3D

Los compuestos se probaron en un formato de 384 pozos para determinar su capacidad para inhibir la viabilidad de las células AsPC-1 (KRAS G12D) en ensayos 3D. El día 0, se sembraron 1000 células/pozo (80 µl de volumen por pozo) en DMEM con 10 % de FBS y penicilina-estreptomicina-glutamina en microplacas de esferoides de fijación ultrabaja de 384 pozos (Corning, núm. de catálogo 3830) en el dispensador líquido BioTEK EL406 con casete dispensador de 5 µl (BioTek 7170011). Las placas se incubaron a 37 °C, CO_2 al 5 % durante 3 días para permitir la formación de esferoides. El día 3, los compuestos se diluyeron en serie (1:3) en DMSO. El Biomek FX se usó para añadir 400 nl de molécula de prueba por pozo. Las placas se incubaron a 37 °C, CO_2 al 5 % durante 4 días antes de añadir el reactivo CellTiter-Glo 3D (Promega, núm. de catálogo 9683) y medir la señal de luminiscencia. Los valores de EC_{50} se definieron como la concentración del compuesto que causa un 50 % de disminución en la señal de luminiscencia, y se calcularon usando un modelo de respuesta a la dosis sigmoidal para generar ajustes de curva.

Ejemplo D. Perfil farmacocinético

Farmacocinética oral en ratas

Los compuestos de prueba se formularon en formulaciones en solución (10 % en p/v de sulfobutiléter-β-ciclodextrina; 90 % en p/v de regulador de citrato 50 mM) y se administró por vía oral a un grupo de tres ratas Sprague Dawley macho. Los animales estuvieron en ayunas durante la noche antes de la administración de la

dosis y hasta cuatro horas después de la dosificación. Los artículos de prueba se administraron mediante sonda oral a un volumen de dosis de 5 ml-eq/kg.

Se recolectaron muestras de sangre antes de la dosis y 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 y 72 horas después de la dosis en tubos K_2EDTA y se almacenaron en hielo húmedo hasta su procesamiento. La sangre entera se procesó en plasma mediante centrifugación (3500 rpm durante 10 minutos a 5 °C) dentro de los 30 minutos posteriores a la recolección. Las muestras de plasma se colocaron en tubos de 96 pozos Micronic y se almacenaron a -80 °C hasta su transferencia. La concentración plasmática de los compuestos de prueba se determinó por LC-MS/MS. Los parámetros farmacocinéticos se estimaron usando el análisis de modelos sin compartimentos. Se calcularon e informaron la concentración observada máxima ($C_{máx.}$) y el área bajo la curva desde el momento de la dosificación hasta la última concentración medida ($AUC_{último}$).

Farmacocinética oral en casete para ratón

Los compuestos de prueba (1-3 compuestos por casete) se formularon en formulaciones en solución (10 % p/v de captisol en regulador de citrato 50 mM) y se administraron por vía oral a 30 mg-eq./kg de cada compuesto a un grupo de cuatro ratones CD-1 machos. Los artículos de prueba se administraron mediante sonda oral a un volumen de dosis de 10 ml-eq/kg.

Se recolectaron muestras de sangre a 0,5, 1, 3, 6, 8 y 24 horas después de la dosis en tubos K_2EDTA y se almacenaron en hielo húmedo hasta su procesamiento. La sangre entera se procesó en plasma mediante centrifugación (3500 rpm durante 10 minutos a 5 °C) dentro de los 30 minutos posteriores a la recolección. Las muestras de plasma se colocaron en tubos de 96 pozos Micronic y se almacenaron

a -80 °C hasta su transferencia. La concentración plasmática de los compuestos de prueba se determinó por LC-MS/MS. Los parámetros farmacocinéticos se estimaron usando el análisis de modelos sin compartimentos. Se calcularon e informaron la concentración observada máxima ($C_{máx.}$) y el área bajo la curva desde el momento de la dosificación hasta la última concentración medida ($AUC_{último}$).

Farmacocinética oral en perros

Los compuestos de prueba se formularon en formulaciones en solución (10 % en p/v de sulfobutiléter-β-ciclodextrina; 90 % en p/v de regulador de citrato 50 mM) y se administró por vía oral a 5 o 10 mg-eq/kg a un grupo de tres perros Beagle macho. Los animales estuvieron en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis y hasta cuatro horas después de la dosificación. Los artículos de prueba se administraron mediante sonda oral a un volumen de dosis de 5 ml/kg.

Se recogieron muestras de sangre en tubos K_2EDTA a la predosis y 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 horas después de la dosis, y una vez al día la recolección después de 24 horas hasta 168 horas. La sangre entera se almacenó en hielo húmedo y se procesó en plasma mediante centrifugación (3500 rpm durante 10 minutos a 5 °C) dentro de 1 hora posterior a la recolección. Las muestras de plasma se colocaron en tubos de 96 pozos Micronic y se almacenaron a -80 °C hasta su transferencia. La concentración plasmática de los compuestos de prueba se determinó por LC-MS/MS. Los parámetros farmacocinéticos se estimaron usando el análisis de modelos sin compartimentos. Se calcularon e informaron la concentración observada máxima ($C_{máx.}$) y el área bajo la curva desde el momento de la dosificación hasta la última concentración medida ($AUC_{último}$).

Datos biológicos

A continuación, en la Tabla 2 se proporcionan datos relacionados con los compuestos descritos en la presente descripción.

Tabla 2. Datos biológicos para los compuestos descritos en la presente descripción

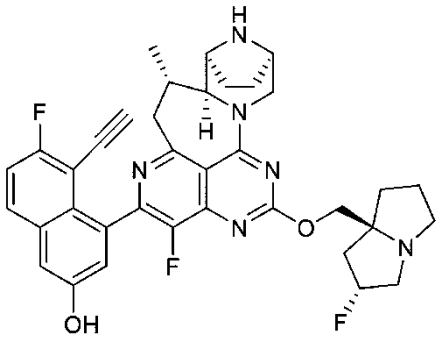
Ejemplo núm.	**IC_{50} de G12D (nM)**	**EC_{50} de G12D 2D (nM)**
1	2,5	5,8
2	40	0,24
3	4,7	0,92
4	3,3	2,
5	4,7	78
6	31	26
7	2,8	0,18
8	4,8	0,49
9	12	1,9
10	7,8	0,16
11-P	0,09	0,09
11	4,4	0,12
12	73	0,28
13	24	0,19
14	7,3	0,14
15	7,9	0,20
16	40	0,16
17	48	0,20
18-P	0,06	0,24
18	N/A	N/A
19	N/A	N/A
20	N/A	5,0
21	N/A	5,2
22	N/A	0,85
23	N/A	0,92
24	N/A	1,1
28-P	0,07	0,13
28	N/A	0,18

Ejemplo núm.	**IC_{50} de G12D (nM)**	**EC_{50} de G12D 2D (nM)**
29	N/A	0,13
30	N/A	0,22
31	N/A	0,20
32	N/A	0,30
33	N/A	0,71
34	N/A	0,40
35	N/A	0,46
36	N/A	0,49
37-P	0,07	0,26
37	1,0	0,23
38	N/A	0,25
39	N/A	0,26
40	N/A	0,22
41	N/A	0,18
42-P	0,15	1,7
4,2	N/A	1,7
51	>100	34
67	N/A	1,3
68	N/A	0,65
69	N/A	0,48
69-P	0,07	0,50
70	N/A	0,31
71-P	0,03	0,18
71	N/A	0,41
72	N/A	0,11
73	N/A	0,82
74-P	0,03	0,15
74	N/A	0,06
75-P	0,03	0,10
75	N/A	0,08
76-P	0,07	0,27
76	N/A	0,89
77-P	N/A	0,29
77	N/A	0,26
78-P	0,04	0,14
78	N/A	0,08
79	N/A	1,2
80	N/A	0,37

Ejemplo núm.	**IC_{50} de G12D (nM)**	**EC_{50} de G12D 2D (nM)**
81	N/A	0,63

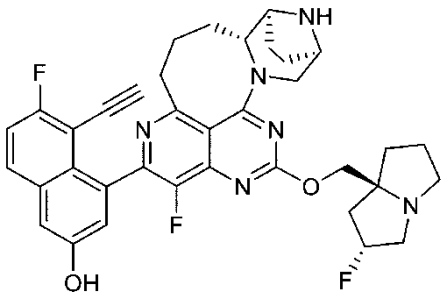
Datos farmacocinéticos

Los siguientes compuestos se evaluaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo D (Tabla 3). Los Ejemplos Comparativos 64, 75, 76 y 87 se describieron como Ejemplos 64, 75, 76 y 87, respectivamente, en la Solicitud de Estados Unidos núm. 18/303.813, publicada como US 2023/0374036. A continuación se presentan las estructuras de los Ejemplos Comparativos 64, 75, 76 y 87.



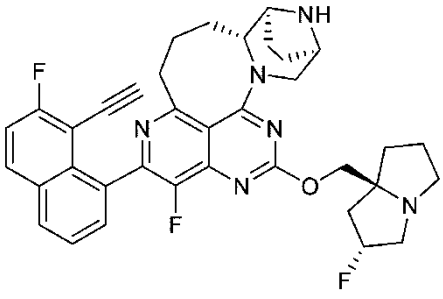
Ej. comparativo 64

,



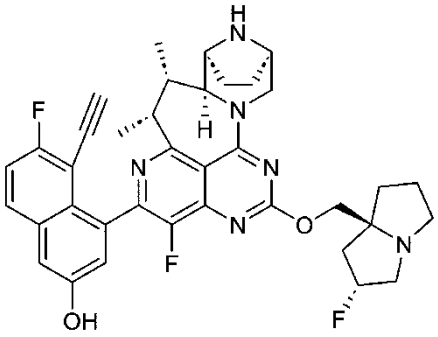
Ej. comparativo 75

,



Ej. comparativo 76

, y



Ej. comparativo 87

.

Tabla 3. Datos farmacocinéticos para los compuestos descritos en la presente descripción

Ejemplo núm.	AUC parental de ratón (nM*h)	AUC parental de rata (nM*h)	Dosis para ratas (mg/kg equiv al padre)	Rata padre % F	AUC parental de perro (NM*h)	Dosis para perros (mg/kg equiv al padre)	Parental de perro % F
Comp. Ej. 64	830	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Comp. Ej. 75	51	N/A	N/A	N/A	71	10	0,6
Comp. Ej. 76	1400	59	5	2	N/A	N/A	N/A
Comp. Ej. 87	900	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
1	3600	580	5	18	N/A	N/A	N/A
3	5700	250	5	2	N/A	N/A	N/A
4	N/A	190	5	6	N/A	N/A	N/A
6	N/A	450	5	14	N/A	N/A	N/A
8	1100	N/A	N/A	N/A	1100	10	10
9	160	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
10	440	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
11	960	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
11-P	140	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
12	200	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
13	420	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
14	940	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
15	250	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
16	950	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
17	161	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
18	N/A	N/A	N/A	N/A	600	10	12
18-P	N/A	N/A	N/A	N/A	91	5	3,6
25	N/A	37	5	1	N/A	N/A	N/A
28	700	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
29	750	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
30	660	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
31	990	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
33	1500	180	15	3,3	2200	10	11
34	1300	270	15	5	1200	5	12
35	N/A	270	15	5	N/A	N/A	N/A
36	N/A	52	7,5	1,9	N/A	N/A	N/A
37	130	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
38	2100	280	7,5	3	210	5	4,2
4,2	N/A	200	7,5	0,3	N/A	N/A	N/A
51	N/A	3	5	0,1	N/A	N/A	N/A
69-P	500	11	15	0,2	N/A	N/A	N/A
73	N/A	300	7,5	2	N/A	N/A	N/A
77	N/A	430	7,5		N/A	N/A	N/A

Ejemplo núm.	AUC parental de ratón (nM*h)	AUC parental de rata (nM*h)	Dosis para ratas (mg/kg equiv al padre)	Rata padre % F	AUC parental de perro (NM*h)	Dosis para perros (mg/kg equiv al padre)	Parental de perro % F
79	N/A	220	7,5	N/A	N/A	N/A	N/A
80	N/A	57	7,5	2,1	N/A	N/A	N/A
81	N/A	11	7,5	0,4	N/A	N/A	N/A

La presente descripción proporciona referencia a varias modalidades y técnicas. Sin embargo, debe entenderse que pueden realizarse muchas variaciones y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la presente descripción. La descripción se realiza con el entendimiento de que debe considerarse una ejemplificación de la materia reivindicada, y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las modalidades específicas ilustradas.